

ÉTUDES ET ENQUÊTES

IMPRÉGNATION DES FEMMES ENCEINTES PAR LES POLLUANTS DE L'ENVIRONNEMENT EN FRANCE EN 2011

Volet périnatal du programme national de biosurveillance
mis en oeuvre au sein de la cohorte Elfe.
Tome 1 : polluants organiques

La présentation du volet périnatal du programme national de biosurveillance se décline en trois tomes :

- un premier tome présentant la méthodologie de l'étude (collecte des données et analyses), et décrivant l'imprégnation des femmes enceintes par les polluants organiques : bisphénol A, phtalates, pesticides et polluants organiques persistants (dioxines, furanes, PCB, retardateurs de flamme et composés perfluorés) ;
- un deuxième tome décrivant l'imprégnation des femmes enceintes par les métaux et métalloïdes (antimoine, arsenic, cadmium, césium, chrome, cobalt, étain, mercure, nickel, plomb, uranium, vanadium) ;
- un troisième tome reprenant la synthèse, les principales conclusions de l'étude et perspectives.

Avertissement sur la mise à jour en décembre 2017 de la version du Tome 1 (paru en décembre 2016)

Ce tome décrit les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les polluants organiques en France en 2011. Il s'agit d'une mise à jour du rapport « Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement. Programme national de biosurveillance : volet périnatal mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe. Tome 1 : polluants organiques » publié en décembre 2016.

Dans cette nouvelle version d'octobre 2017, les tableaux 25 et 26 ont été modifiés afin d'exclure les études avec lesquelles des différences méthodologiques importantes existent (étude Mirec dans le tableau 25, études Eden, Inma, Chamacos et Nhanes dans le tableau 26).

Plus précisément, la méthode de dosage utilisée dans les études des tableaux exclus comprenait une hydrolyse enzymatique qui n'était pas réalisée lors du dosage des échantillons du volet périnatal du programme national de biosurveillance. Ces différences méthodologiques sont susceptibles d'influencer les concentrations urinaires de chlorophénols et de pesticides organophosphorés, ainsi il n'est pas pertinent de comparer les résultats observés dans ces études avec ceux du volet périnatal du programme national de biosurveillance. Ces études ont donc été exclues de la comparaison avec les résultats observés dans le volet périnatal du programme national de biosurveillance.

Toutefois, la qualité des résultats produits par Santé publique France dans ce tome n'est nullement remise en cause.

Un travail méthodologique a ainsi débuté afin de décider des formes les plus pertinentes à intégrer dans des études épidémiologiques.

Résumé

Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011

Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe. Tome 1 : polluants organiques

Le programme national de biosurveillance, mis en œuvre par Santé publique France (anciennement Institut de veille sanitaire), comporte un volet périnatal s'appuyant sur un sous-échantillon de femmes enceintes incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance). L'objectif de ce volet est d'estimer l'exposition des femmes enceintes à certains polluants présents dans l'environnement, notamment les polluants organiques, et de quantifier, si possible, les déterminants de ces niveaux d'imprégnation. Cette estimation repose sur le dosage de biomarqueurs dans des prélèvements biologiques recueillis en maternité chez des femmes ayant accouché en France continentale, en 2011.

Le Tome 1 du rapport présente les niveaux d'imprégnation par le bisphénol A, les phtalates et les pesticides mesurés dans les urines, ainsi que les déterminants de ces niveaux d'imprégnation. Il présente également les concentrations sériques en dioxines, furanes, polychlorobiphényles (PCB), retardateurs de flamme bromés et composés perfluorés mesurés chez un sous-échantillon des femmes enceintes incluses dans Elfe. Les éventuelles variations temporelle et géographique des niveaux d'imprégnation par ces polluants organiques ont été étudiées par une comparaison avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger.

Le volet périnatal du programme national de biosurveillance a permis de décrire pour la première fois l'imprégnation des femmes enceintes françaises par certains polluants organiques de l'environnement et de quantifier, lorsque cela était possible, les déterminants de ces niveaux d'imprégnation.

MOTS CLÉS : BIOSURVEILLANCE, GROSSESSE, FEMME ENCEINTE, ENVIRONNEMENT, COHORTE, POPULATION FRANÇAISE, BIOMARQUEUR, POLLUANT ORGANIQUE, EXPOSITION, IMPRÉGNATION, BISPHENOL A, PHTALATES, PESTICIDES, PYRETHRINOÏDES, DIOXINES, FURANES, PCB, RETARDATEURS DE FLAMME, COMPOSÉS PERFLUORÉS.

Citation suggérée : *Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance. Tome 1 : polluants organiques.* Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 261 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : EN COURS – ISBN-NET : 979-10-289-0292-6 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE — DÉPÔT LÉGAL : DÉCEMBRE 2017

Abstract

Exposure to environmental contaminants in French pregnant women, 2011

The perinatal component of the French Human Biomonitoring (HBM) program.

Tome 1: organic pollutants

The French HBM program is implemented by Santé publique France and currently includes a perinatal component based on a random selection of pregnant women enrolled in the French Longitudinal Study since Childhood (Elfe). The primary aim of the perinatal component of the French HBM program is to describe internal concentrations of environmental contaminants, including organic pollutants, among French pregnant women, and to identify and quantify the determinants of exposure. Exposure biomarkers were measured in biological samples collected at delivery from pregnant women having given birth in continental France in 2011.

Volume 1 of the report presents urinary concentrations of bisphenol A, phthalates and pesticides, and the contributors to these biomarkers levels. The report also presents dioxins, furans, polychlorobiphenyls (PCBs), brominated flame retardants, perfluorinated compounds serum concentrations measured among a selection of French pregnant women enrolled in the Elfe cohort. Biomarkers levels were compared to those observed in previous surveys conducted in France and abroad in order to provide hypothesis about potential temporal or geographical trends.

For the first time in France, the perinatal component of the French HBM program provides a national representative description of biomarkers levels of priority environmental contaminants among pregnant women having given birth in continental France in 2011.

KEY WORDS: BIOMONITORING; PREGNANCY; PREGNANT WOMEN;
ENVIRONMENTAL EXPOSURE; COHORT; FRENCH POPULATION;
BIOMARKERS; ORGANIC POLLUTANT; IMPREGNATION; BISPHENOL A;
PHTHALATES; PESTICIDES; PYRETHROIDS; DIOXINS; FURANS; PCBs;
FLAME RETARDANTS; PERFLUORINATED COMPOUNDS.

Rédaction du rapport

Santé publique France/direction Santé environnement (DSE)
Clémentine Dereumeaux, Laurence Guldner, Abdessattar Saoudi, Marie Pecheux, Perrine de Crouy-Chanel, Bénédicte Bérat, Véréne Wagner, Sarah Gorla

Relecteurs

Santé publique France/DSE : Corinne Delamaire, Alain Le Tertre, Nathalie Velly, Clémence Fillol, Sébastien Denys, Agnès Lefranc
Santé publique France//direction Santé travail : Mounia El Yamani

Réalisation du volet périnatal du programme national de biosurveillance - équipe projet Santé publique France

Coordination : Laurence Guldner, Stéphanie Vandentorren
Réalisation technique : Clémentine Dereumeaux
Analyses statistiques : Abdessattar Saoudi, Véréne Wagner, Sarah Gorla, Serge Brunel, Alain Le Tertre
SIG : Perrine de Crouy-Chanel
Data management : Bénédicte Bérat
Métrologie : Marie Pecheux
Action juridiques, administratives et financières : Karine de Proft, Didier Leboeuf, Grégoire Deleforterie

Participation au volet périnatal du programme national de biosurveillance

Unité mixte Elfe (coordination et réalisation de la cohorte Elfe) :

Direction : Marie-Aline Charles (Inserm), Bertrand Geay (Université de Picardie)
Coordination santé-environnement et collection biologique : Cécile Zaros (Inserm)

Système d'information : Ando Rakotonirina (Ined), Marie Cheminat (Ined), Rainer Kugel (Ined)

Statistiques : Hélène Juillard (Ined)

Secrétariat : Catherine Guével (Ined), Meryem Zoubiri (Ined)

Communication : Laure Gravier (Ined)

Laboratoires d'analyses :

Vincent Cirimele – ChemTox, Strasbourg, France
Philippe Marchand – Oniris/Laberca, Nantes, France
Gaël Durand – Labocéa, Plouzané, France
Alain Leblanc – Centre de toxicologie de l'INSPQ, Québec, Canada

Centres de l'Établissement français du sang :

Marie-Laure Goupil, Claire Gerdil, Gilbert Montgaillard

Conseil scientifique du programme national de biosurveillance et de l'étude Esteban

Gerard Lasfargue (Président), Céline Boudet, Ghislaine Bouvier, Ludwine Casteleyn, Guillaume Chauvet, Anne-Marie Duguet, Isabelle Momas, Jean-Ulrich Mullot, Teresa Norat, Olivier Roussel, Josiane Warszawski

Comité de pilotage du programme national de biosurveillance et de l'étude Esteban

Direction générale de la santé/Direction générale de la prévention des risques/Direction générale du travail/Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail/Institut national de prévention et d'éducation pour la santé/Unité mixte Elfe

Financeurs

Direction générale de la santé, direction générale de la prévention des risques

Remerciements

Nos remerciements vont à toutes les personnes qui ont contribué directement ou indirectement à la réalisation de cette étude à la direction santé environnement, à la direction scientifique et de la qualité, au service de communication et au service financier, logistique et économique de l'InVS (devenu santé publique France en 2016).

Nous remercions les membres de l'Unité mixte Elfe, en particulier Cécile Zaros pour son aide précieuse.

Nous remercions également les femmes enceintes participantes au volet biologique de la cohorte Elfe sans lesquelles cette étude n'aurait pu voir le jour.

Abréviations

2-IPP	2-isopropoxyphénol
%>LOQ	Pourcentage de quantification
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMPA	Acide aminométhylphosphonique
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BE	Équivalent de biomonitoring (biomonitoring equivalent)
BPA	Bisphénol A
BBzP	Butylbenzyl phtalate
CALUX	Chemical Activated LUciferase gene eXpression
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
Chamacos	Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas
Cofrac	Comité français d'accréditation
Copil	Comité de pilotage
Circ	Centre international de recherche sur le cancer
Créat. ou cr.	Créatinine
CS	Conseil scientifique
DBP	Dibutyl phtalate
DEHP	Di(2-ethylhexyl) phtalate
Democophes	DEMONstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale
DEP	Di-éthyl phtalate
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DGPR	Direction générale de la prévention des risques
DGS	Direction générale de la santé
DGT	Direction générale du travail
DINP	Di-isononyl phtalate
DOHaD	Developmental Origins of Health and Disease
DSE	Direction santé environnement
DST	Direction santé travail
Eden	Étude des Déterminants pré et post-natals du développement et de la santé de l'Enfant
EFS	Établissement français du sang
Efsa	Autorité européenne de sécurité des aliments (European Food Safety Authority)
Elfe	Étude longitudinale française depuis l'enfance
Enrieco	ENvironmental health Risks In European birth COhorts
Esteban	Étude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (Food and Agriculture Organization)
GAM	Modèle additif généralisé (Generalized Additive Model)
HBM	Human biomonitoring value
HCSP	Haut Conseil de santé publique
Humis	Norwegian Human milk study
IMC	Indice de masse corporelle
Inca	Étude individuelle nationale des consommations alimentaires
Ined	Institut national d'études démographiques
Ineris	Institut national de l'environnement industriel et des risques
Inma	INfancia y Medio Ambiente
Inpes	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

Inra	Institut national de la recherche agronomique
Insee	Institut national de statistique et des études économiques
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
Irstea	Institut national de recherche en sciences et technologies pour l'environnement et l'agriculture
Isped	Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement
Jecfa	Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)
Laberca	Laboratoire d'étude des résidus et contaminants dans les aliments
Lip.	Lipides
LOD	Limite de détection
LOQ	Limite de quantification
Med	Médiane
MG	Moyenne géométrique
Mirec	Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals
Moba	Norwegian Mother and Child Cohort Study
Nhanes	National Health and Nutrition Examination Survey
OMS	Organisation mondiale de la santé (World Health Organisation)
Onema	Office national de l'eau et des milieux aquatiques
PBDE	Polybromodiphényléther
PCB	Polychlorobiphenyle
PCB-DL	PCB dioxin-like
PCB-NDL	PCB non dioxin-like
PCC	Phtalates à chaîne courte
PCDD	Polychlorodibenzo-p-dioxine
PCDF	Polychlorodibenzofuranes
PE	Perturbateur endocrinien
Pelagie	Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance
PFC	Composés perfluorés (Perfluorinated Compound)
PFDA	Acide perfluorodécanoïque
PFHxS	Acide perfluorohexane-1-sulfonique
PFNA	Acide perfluorononanoïque
PFOA	Acide perfluorooctanoïque
PFOS	Sulfonate de perfluorooctane
PNSE	Plan national santé environnement
PNUE	Programme des nations unies pour l'environnement
POP	Polluant organique persistant
RFB	Retardateurs de flamme bromés
Tides	The Infant Development, Environment and Lifestyle Study
UM Elfe	Unité mixte Elfe

Glossaire

Analyse multivariée	Étude statistique des relations pouvant exister entre plusieurs variables.
Aliquotage	Séparation de liquide ou solution dans différents contenant.
Biomarqueur	Caractéristique mesurable objectivement (enzyme, hormone, métabolite, etc.) dont la présence ou la concentration anormale dans le sang ou les urines peut signaler un évènement ou un statut physiologique particulier.
Biothèque	Également appelée biobanque. Unité assurant la transformation, la conservation, la distribution et la cession de tissus et/ou de liquides biologiques d'origine humaine.
Composé parent	Également appelé substance mère. Composé chimique précédant un autre dans une voie métabolique.
Cryotube	Tubes stériles destinés au stockage d'échantillons biologiques et supportant une congélation à très basse température.
Échantillon biologique	Matériaux biologiques recueillis à partir de patients humains, notamment le sang et ses composants, les urines, les cheveux, etc., à des fins de recherche, de diagnostic, d'enquête, de traitement ou de prévention.
Échantillon de sujets	Individus de la population sur laquelle les mesures de biomarqueurs ont été réalisées.
Modèle pharmacocinétique	Modèle mathématique ou numérique reposant sur des éléments physiologiques. Le plus connu est le modèle PBPK découpant le système à modéliser en compartiments de comportements homogènes.
Numéro CAS	Numéro d'enregistrement unique d'une substance chimique auprès de la banque de données de Chemical Abstracts Service (CAS).
Seuil sanitaire	En biosurveillance, un seuil sanitaire correspond à la concentration en biomarqueur en dessous de laquelle, selon les connaissances actuelles, il n'y a pas de risque d'effets défavorables sur la santé.
Valeur de référence	En biosurveillance, une valeur de référence correspond à un seuil statistique de la distribution des niveaux d'imprégnation mesurés dans la même matrice biologique et sur une population représentative au niveau national présentant des caractéristiques semblables en termes d'âges, de sexe, etc. Cette valeur n'a pas de signification en termes d'effets sanitaires.
Variable continue	Variable qui peut supposer, en théorie, un nombre infini de valeurs réelles formant un ensemble continu. Par exemple, l'âge, le poids, etc.
Variable catégorielle	Également appelée variable qualitative. Variable où chaque réponse peut être classée dans une catégorie particulière. Ces catégories doivent être mutuellement exclusives (chaque réponse fait partie d'une seule catégorie) et exhaustives (chaque catégorie tient compte de toutes les réponses possibles). Il n'y a pas d'échelle de valeurs.

Sommaire

Abréviations	7
Glossaire	9
Principaux résultats du Tome 1	13
1. CONTEXTE.....	19
1.1 La biosurveillance, principes et définitions.....	19
1.2 Présentation de l'étude.....	21
1.2.1 Le programme national de biosurveillance.....	21
1.2.2 Comitologie mise en place dans le cadre du programme national de biosurveillance ..22	
1.2.3 Le volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe	22
1.3 Interprétation et utilisation des données de ce rapport.....	24
1.3.1 Données présentées dans le Tome 1	24
1.3.2 Interprétation des résultats	24
1.3.3 Interprétation du niveau d'exposition	25
1.3.4 Interprétation sanitaire	25
1.3.5 Limites de l'interprétation des résultats	27
Références bibliographiques	29
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	31
2.1 Sélection des substances chimiques incluses dans l'étude	31
2.2 Population d'étude.....	36
2.3 Recueil des données concernant les caractéristiques des femmes enceintes	37
2.4 Échantillons biologiques	37
2.4.1 Collecte des échantillons biologiques	37
2.4.2 Aliquotage et mise en biothèques	37
2.4.3 Réaliquotage des échantillons d'urine	38
2.4.4 Transport vers les laboratoires de dosage des biomarqueurs.....	38
2.4.5 Délais de conservation	39
2.5 Dosages des polluants organiques.....	40
2.5.1 Dosage de la créatinine	40
2.5.2 Dosage des lipides sériques	40
2.5.3 Dosage du bisphénol A.....	41
2.5.4 Dosage des phtalates	41
2.5.5 Dosage des pesticides.....	42
2.5.6 Dosages des dioxines, furanes et PCB.....	45
2.5.7 Dosages des retardateurs de flamme bromés	46
2.5.8 Dosages des composés perfluorés.....	46
2.6 Indicateurs d'exposition environnementale	47
2.6.1 Construction des indicateurs d'exposition liés aux usages et mode de vie.....	47
2.6.2 Construction des indicateurs géographiques d'exposition.....	49
2.6.3 Gestion des incohérences et des valeurs aberrantes	50
2.7 Analyses statistiques	50
2.7.1 Plan de sondage et pondérations	50
2.7.2 Traitement des données censurées à gauche	51
2.7.3 Traitement des données manquantes issues des questionnaires	51
2.7.4 Description des niveaux d'imprégnation	51
2.7.5 Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation	52
2.7.6 Logiciels utilisés.....	53
Références bibliographiques	54

3. RÉSULTATS	56
3.1 Description de la population d'étude.....	56
3.1.1 Caractéristiques des femmes enceintes incluses dans le volet périnatal.....	56
3.1.2 Évaluation de la représentativité.....	57
3.2 Synthèse des résultats descriptifs.....	58
3.3 Bisphénol A.....	63
3.3.1 Généralités sur le BPA.....	63
3.3.2 Résultats des analyses descriptives.....	70
3.3.3 Déterminants de l'imprégnation par le BPA.....	76
3.3.4 Discussion.....	78
3.3.5 Conclusion.....	80
Références bibliographiques.....	82
3.4 Phtalates.....	87
3.4.1 Généralités sur les phtalates.....	87
3.4.2 Résultats des analyses descriptives.....	96
3.4.3 Déterminants de l'imprégnation par les phtalates.....	106
3.4.4 Discussion.....	109
3.4.5 Conclusion.....	113
Références bibliographiques.....	114
3.5 Pesticides.....	119
3.5.1 Généralités sur les pesticides.....	119
3.5.2 Résultats des analyses descriptives.....	129
3.5.3 Déterminants de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes.....	141
3.5.4 Discussion.....	145
3.5.5 Conclusion.....	149
Références bibliographiques.....	150
3.6 Dioxines, furanes, PCB.....	157
3.6.1 Généralités sur les PCB, dioxines et furanes.....	157
3.6.2 Résultats des analyses descriptives.....	165
3.6.3 Discussion.....	178
3.6.4 Conclusion.....	178
Références bibliographiques.....	180
3.7 Retardateurs de flamme bromés.....	186
3.7.1 Généralités sur les retardateurs de flammes bromés.....	186
3.7.2 Résultats des analyses descriptives.....	192
3.7.3 Discussion.....	199
3.7.4 Conclusion.....	199
Références bibliographiques.....	201
3.8 Composés perfluorés.....	205
3.8.1 Généralités sur les composés perfluorés.....	205
3.8.2 Résultats des analyses descriptives.....	209
3.8.3 Discussion.....	216
3.8.4 Conclusion.....	216
Références bibliographiques.....	217
4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	221

ANNEXES	223
Annexe 1 : Analyse de sensibilité des indicateurs d'exposition alimentaire.....	223
Annexe 2 : Description de la non-réponse du sous-échantillon et évaluation de la représentativité.....	227
Annexe 3 : Liste des variables testées dans le modèle pour la recherche des déterminants de l'imprégnation par le BPA	235
Annexe 4 : Distributions détaillées de l'imprégnation par les métabolites des phtalates des femmes enceintes ayant accouché en France continentale en 2011	237
Annexe 5 : Liste des variables testées dans le modèle pour la recherche des déterminants de l'imprégnation par les phtalates	241
Annexe 6 : Distributions détaillées de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes des femmes enceintes ayant accouché en France continentale en 2011	243
Annexe 7 : Liste des variables testées dans le modèle pour la recherche des déterminants de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes	245
Annexe 8 : Facteurs d'équivalence toxique (TEF) des dioxines, furanes et PCB-DL établis par l'OMS en 1998 et 2005.....	247
Annexe 9 : Distributions détaillées de l'imprégnation par les dioxines, furanes et PCB chez les femmes enceintes ayant fait l'objet d'un dosage	248
Annexe 10 : Conversion des résultats de dosage des PCDD/F et PCB-DL	254
Annexe 11 : Conversion des résultats de dosage des PCB-NDL.....	256
Annexe 12 : Distributions détaillées de l'imprégnation par les RFB chez les femmes enceintes ayant fait l'objet d'un dosage	257
Annexe 13 : Distributions détaillées de l'imprégnation par les PFC chez les femmes enceintes ayant fait l'objet d'un dosage	259
Annexe 14 : Conversion des résultats de dosage des PFC	261

Principaux résultats du Tome 1

Les polluants organiques, tels que le bisphénol A, les phtalates, les pesticides, les dioxines, les retardateurs de flamme et les composés perfluorés, sont des perturbateurs endocriniens¹ et, pour certains, des cancérigènes avérés ou suspectés. L'exposition prénatale à ces polluants est soupçonnée d'avoir des répercussions sur la grossesse (prématurité, malformations congénitales, diminution du poids de naissance) ainsi que sur le développement et la santé ultérieure de l'enfant (atteintes du système reproducteur, du métabolisme, du développement psychomoteur et intellectuel et augmentation du risque de cancers). Bien que ces associations ne soient pas clairement démontrées à ce jour, la connaissance des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les polluants organiques de l'environnement est une préoccupation de santé publique.

C'est pourquoi Santé publique France met en œuvre un Programme national de biosurveillance qui comporte un volet périnatal. Ce volet doit permettre de décrire les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement, notamment les polluants organiques, mesurés à partir de prélèvements recueillis au moment de l'accouchement (sang de cordon, urines, cheveux, sérum). Il étudie également les variations des niveaux d'imprégnation en comparant les résultats à ceux d'études antérieures menées en France et à l'étranger. Enfin, le programme a pour objectif de rechercher et de quantifier les déterminants qui ont conduit à certains niveaux d'imprégnation.

Cette étude s'appuie sur un sous-échantillon de 4 145 femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (hors Corse) incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe. Dans ce cadre, 117 biomarqueurs d'exposition à des polluants organiques de l'environnement ont été dosés dans des prélèvements d'urine et de sang maternels recueillis en maternité.

Bisphénol A

- Dans le volet périnatal, l'imprégnation par le BPA a été mesurée par dosage urinaire chez 1 764 femmes enceintes.
- Le BPA total a été quantifié (concentration supérieure à la limite de quantification) chez plus de 70 % des femmes, confirmant ainsi l'omniprésence de cette substance dans l'environnement.
- La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par le BPA total est égale à 0,69 µg/L (0,87 µg/g créatinine). Aucune des femmes ne dépasse la valeur seuil HBM-I de 200 µg/L, définie par la Commission allemande de biosurveillance².
- La concentration urinaire moyenne de BPA total observée dans cette étude est inférieure à celle mesurée dans les précédentes études réalisées en France et l'étranger. Bien que cette diminution puisse être liée à des différences méthodologiques entre les études (évolution de la méthode de dosage, mode de recueil des prélèvements urinaires, population d'étude, etc.), une des hypothèses à considérer pourrait être la substitution progressive du BPA par d'autres substances, notamment par les bisphénols S ou F.

¹ Substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou (sous-)populations (définition OMS, 2002).

² La valeur HBM-I proposée par la Commission allemande de biosurveillance reste controversée en raison de divergences au niveau européen quant à l'appréciation du danger associé au BPA. Cette valeur ne peut donc être considérée que comme une valeur provisoire.

- Les résultats du volet périnatal montrent que l'imprégnation des femmes enceintes par le BPA augmente avec la consommation d'aliments susceptibles d'avoir été en contact avec des matières plastiques ou des résines contenant du BPA (aliments pré-emballés dans du plastique ou en boîtes de conserve, vin, eau en bouteille ou en bonbonne).
- Elle augmente également avec la présence de linoléum au domicile et l'utilisation prolongée de la télévision. Ces deux variables suggèrent l'existence d'une exposition au BPA par l'inhalation de BPA potentiellement émis dans l'air intérieur à partir des équipements et matériaux présents dans le logement, voire l'ingestion de poussières contaminées. En l'absence de mesures de concentrations en BPA dans l'air intérieur et les poussières des logements des participantes à la cohorte Elfe, il n'est cependant pas possible de porter un jugement sur la relation de causalité entre les déterminants identifiés et l'imprégnation par le BPA.
- Les résultats montrent que le fait d'accoucher par césarienne est associé à des niveaux d'imprégnation par le BPA plus élevés qui pourraient en partie être liés à une exposition récente et ponctuelle au BPA contenu dans le matériel médical utilisé lors de ce type d'accouchement (perfusion, sonde urinaire, etc.).

Phtalates

- Dans le volet périnatal, l'imprégnation par les phtalates a été mesurée par dosage urinaire chez 989 femmes enceintes.
- Parmi elles, 99,6 % présentaient des niveaux de concentrations quantifiables pour au moins un métabolite de phtalate. Ce résultat démontre que, malgré les restrictions d'usages de certains phtalates, ceux-ci sont omniprésents dans l'environnement et les produits de consommation courante.
- Les concentrations moyennes sont égales à 7,4 µg/L (10,0 µg/g créatinine) pour les métabolites du DEHP et à 11,0 µg/L (15,0 µg/g créatinine) pour les métabolites du DINP (deux phtalates utilisés dans le PVC). Les concentrations les plus élevées sont mesurées pour le métabolite du DEP (phtalate utilisé dans les cosmétiques et produits d'hygiène) ; la concentration moyenne étant égale à 35,4 µg/L (48,4 µg/g créatinine).
- Parmi les 989 femmes enceintes, 16 dépassent le seuil HBM-I de 300 µg/L, défini comme niveau de contrôle chez les femmes en âge de procréer.
- Les niveaux d'imprégnation observés dans cette étude sont généralement plus faibles que ceux mesurés dans les études antérieures françaises. Bien que cette diminution puisse être liée à des différences méthodologiques entre les études (évolution de la méthode de dosage, mode de recueil des prélèvements urinaires, population d'étude, etc.) ce constat est en faveur d'une tendance à la réduction de l'exposition à certains phtalates, constatée en Allemagne et aux Etats-Unis depuis les années 2000.
- Les résultats du volet périnatal montrent que l'imprégnation des femmes enceintes par les phtalates augmente avec la consommation d'aliments riches en matières grasses susceptibles d'avoir été en contact avec des matériaux contenant des phtalates (crème fraîche, glaces, entremets, etc.). Elle augmente également avec l'utilisation de produits d'hygiène (cosmétiques, soins pour les cheveux et produits ménagers) et de peinture pendant la grossesse. Ces résultats sont cohérents avec les usages et les sources d'exposition connus des phtalates.

Pesticides

- Dans le volet périnatal, l'imprégnation par certains herbicides (l'atrazine et le glyphosate), insecticides et antiparasitaires (proprifos, pesticides organophosphorés, chlorophénols et pyréthriinoïdes) a été mesurée par dosage urinaire chez près de 1 077 femmes enceintes.
- Ces pesticides ont été rarement mesurés à un niveau de concentration quantifiable, à l'exception des pyréthriinoïdes qui étaient quantifiés chez près de 100 % des femmes enceintes.
- Les résultats montrent que :
 - La concentration moyenne est égale 1,18 µg/L (1,65 µg/g créatinine) pour la somme des pyréthriinoïdes ;
 - Une mère sur deux présente un niveau quantifiable pour au moins un métabolite de pesticides organophosphorés ;
 - Environ une mère sur cinq présente un niveau quantifiable de proprifos ou de son métabolite, le 2-isopropoxyphénol (2-IPP) ;
 - Près d'une mère sur dix présente un niveau quantifiable pour au moins un biomarqueur de chlorophénols ;
 - Moins de 1 % des femmes enceintes présente un niveau quantifiable d'herbicides (atrazine et ses métabolites, le glyphosate et son métabolite).
- Aucune mère ne dépasse le seuil sanitaire de 40 µg/L défini pour le pentachlorophénol (PCP), au-dessus duquel, selon les connaissances actuelles, il existe un risque d'effets sur la santé. Pour les autres pesticides étudiés, il n'existe pas à l'heure actuelle de seuil sanitaire permettant d'interpréter, en termes d'effets sanitaires, les niveaux biologiques mesurés dans l'organisme.
- Les concentrations urinaires de pesticides mesurées dans le volet périnatal sont généralement inférieures à celles mesurées dans les études antérieures menées en France et à l'étranger. La comparaison des niveaux moyens d'imprégnation est cependant limitée, compte tenu des faibles pourcentages de quantification des pesticides dans les urines (y compris dans les précédentes études) et du fait de différences méthodologiques entre les études (recueil des urines, population d'étude, etc.). Néanmoins, les faibles niveaux observés pour l'atrazine et ses métabolites sont cohérents avec la diminution de l'exposition à l'atrazine suite à son interdiction en 2003. De même, les faibles niveaux d'imprégnation par les dialkylphosphates pourraient s'expliquer par la récente réduction des usages des pesticides organophosphorés, progressivement substitués par les pyréthriinoïdes. Les résultats du volet périnatal montrent que comparativement aux Etats-Unis, il existe une sur-imprégnation des femmes enceintes par les pyréthriinoïdes en France. Une sur-imprégnation de la population générale française avait également été mise en évidence en 2007, dans l'étude ENNS.
- Les résultats du volet périnatal montrent que l'imprégnation des femmes enceintes par les pyréthriinoïdes (seule famille de pesticides fréquemment retrouvée) augmente avec les usages domestiques de pesticides (insecticides, anti-poux et anti-puces), la consommation de tabac et d'alcool. La recherche des déterminants suggère également que la présence de certaines cultures agricoles à proximité du lieu de résidence est associée à une augmentation des niveaux d'imprégnation. En l'absence de mesures de concentration en pesticides dans l'air (intérieur ou extérieur) et dans les poussières au domicile, il n'est cependant pas possible de porter un jugement sur la relation de causalité entre la présence de cultures agricoles et l'imprégnation par les pyréthriinoïdes. Ce résultat nécessite donc d'être confirmé par des études complémentaires.

Dioxines, furanes, PCB

- Les dioxines, furanes et PCB ont été mesurés par dosage sérique chez 208 femmes enceintes, non représentatives des femmes enceintes ayant accouché en France continentale en 2011.
- La totalité d'entre elles présentait un niveau de concentration quantifiable pour au moins une de ces substances.
- La concentration sérique moyenne totale de dioxines, furanes et PCB dioxin-like est de 9,1 ng/g de lipides (7,4 pg-TEQ₂₀₀₅/g lip) (résultats non pondérés). Aucune des femmes enceintes pour lesquelles la concentration a pu être calculée ne dépasse le seuil sanitaire critique de 50 pg-TEQ₉₈/g lipides, au-delà duquel il existe un risque d'effets neurotoxiques, immunotoxiques et reprotoxiques lors d'une exposition prénatale. Les niveaux d'imprégnation mesurés dans le volet périnatal sont inférieurs à ceux observés précédemment en France et à l'étranger. Bien que ces résultats ne soient pas représentatifs, ils semblent s'inscrire dans la tendance à la diminution de l'imprégnation constatée depuis la mise en place de normes d'émission strictes.
- La moyenne géométrique de la concentration sérique de PCB totaux³ est de 82,5 ng/g de lipides (810,8 ng/L) (résultats non pondérés). Aucune des femmes enceintes sélectionnées pour le dosage des PCB ne dépasse le seuil sanitaire critique de 700 ng/g lipides, développée pour les femmes enceintes, au-dessus duquel il existe un risque d'effet néfaste sur le développement neurologique et psychomoteur de l'enfant à naître. Les niveaux d'imprégnation mesurés dans le volet périnatal sont inférieurs à ceux mesurés dans les études françaises et européennes antérieures mais supérieurs à ceux mesurés aux Etats-Unis et au Canada. Cette différence, déjà mise en évidence dans l'étude ENNS (Étude nationale nutrition santé), pourrait s'expliquer par des réglementations différentes entre ces pays [1]. L'analyse de la portée de cette observation doit tenir compte des différences méthodologiques entre les études (dosage, population d'étude, expression des résultats, etc.), du faible effectif et de la non-représentativité des résultats produits dans le volet périnatal.

Retardateurs de flamme bromés

- Les retardateurs de flamme étudiés dans le volet périnatal sont les polybromodiphényl éthers (PBDE), le 1,2,5,6,9,10 hexabromocyclododécane (HBCD) et les polybromobiphényles (PBB). L'imprégnation par ces polluants a été mesurée par dosage sérique chez 277 femmes enceintes ; celles-ci ne sont pas représentatives des femmes enceintes ayant accouché en France continentale en 2011.
- La quasi-totalité de ces femmes enceintes étaient exposées à au moins un retardateur de flamme à un niveau de concentration quantifiable.
- La moyenne géométrique de la concentration sérique totale des PBDE est égale à 2,8 ng/g de lipides (27,2 ng/L) (résultats non pondéré). La concentration moyenne la plus élevée est observée pour le BDE 209 (1,5 ng/g de lipides) ; ce biomarqueur contribue à plus de 50 % du niveau d'imprégnation total par les PBDE. Les concentrations sériques moyennes en hexa-BB 153 et HBCD n'ont pas pu être calculées, du fait de taux de censure élevés (pourcentage de quantification inférieur à 60 %). Il n'existe pas à l'heure actuelle de seuil sanitaire permettant d'interpréter, en termes d'effets sanitaires, les niveaux biologiques des retardateurs de flamme mesurés dans l'organisme.

³ Somme des PCB 138, PCB 153 et PCB180 multiplié par 1,7.

- Les niveaux d'imprégnation mesurés dans le cadre du volet périnatal sont du même ordre de grandeur que ceux observés dans les études antérieures conduites en France et à l'étranger, à l'exception de l'Angleterre, des Etats-Unis et du Canada. Les concentrations en PBDE dans le volet périnatal sont en effet dix fois plus faibles que celles retrouvées dans ces trois pays ; ceci pourrait s'expliquer par une utilisation plus abondante des retardateurs de flamme bromés outre-Atlantique et en Angleterre, du fait de politiques de sécurité incendie différentes. L'interprétation de cette différence doit cependant tenir compte des différences méthodologiques entre les études et de la non-représentativité des résultats produits dans le volet périnatal.

Composés perfluorés

- Dans le volet périnatal, l'imprégnation par les composés perfluorés a été mesurée par dosage sérique chez 277 femmes enceintes.
- Chez toutes les femmes dosées, au moins un composé perfluorés était présent à un niveau de concentration quantifiable.
- La concentration moyenne pour l'ensemble de ces composés est égale à 7,7 µg/L (0,8 µg/g de lipides) (résultats non pondérés). Parmi les 17 composés perfluorés étudiés, le PFOS, le PFOA, le PFHxS, le PFNA et le PFDA présentent à la fois les taux de quantification et les niveaux de concentration les plus élevés ; ils contribuent à eux seuls à près de 80 % de l'imprégnation totale par les composés perfluorés. Il n'existe pas à l'heure actuelle de seuil sanitaire permettant d'interpréter, en termes d'effets sanitaires, les niveaux biologiques de composés perfluorés mesurés dans l'organisme.
- Le profil d'imprégnation et les niveaux d'imprégnation observés dans le volet périnatal, chez les 277 femmes enceintes incluses, sont cohérents avec ceux observés dans les études similaires conduites en France et à l'étranger.

Le volet périnatal du programme national de biosurveillance a permis de décrire pour la première fois l'imprégnation des femmes enceintes françaises par certains polluants organiques de l'environnement et de quantifier, lorsque cela était possible, les déterminants de ces niveaux d'imprégnation.

Les résultats de cette étude montrent que le bisphénol A, les phtalates, les pyréthriinoïdes (famille d'insecticides), les dioxines, les furanes, les PCB, les retardateurs de flamme et les composés perfluorés sont mesurés à des niveaux de concentrations quantifiables chez près de la totalité des femmes enceintes.

Les concentrations mesurées dans le volet périnatal sont néanmoins légèrement inférieures à celles observées dans les études antérieures françaises et étrangères, y compris dans celles menées auprès de femmes enceintes. Ces diminutions pourraient s'expliquer en partie par la mise en place de réglementations (atrazine, dioxines, furanes) et par des réductions d'usages liées aux évolutions industrielles (bisphénol A, certains phtalates et pesticides organophosphorés). Ces observations sont en faveur d'une tendance à la réduction des expositions de la population générale à certains polluants, constatée précédemment en France (dioxines, furanes) ou aux États-Unis et en Allemagne (phtalates, pesticides, organochlorés et organophosphorés). Comparativement aux États-Unis, il existe en France une sur-imprégnation des femmes-enceintes par les pyréthriinoïdes et les PCB. Ces différences, déjà observées en population générale dans l'étude ENNS (Étude nationale nutrition santé mise en œuvre par l'InVS en 2007), pourraient en partie s'expliquer par des différences de comportements, d'usages et de réglementations entre ces pays. L'interprétation des comparaisons des résultats du volet périnatal avec ceux des précédentes études doit cependant tenir compte des différences méthodologiques entre les études : population d'étude

(représentative ou non au niveau national), mode de recueil des échantillons biologiques (premières urines du matin *versus* prélèvement unique et ponctuel), évolution des méthodes de dosage, etc.).

Les déterminants des niveaux d'imprégnation mis en évidence dans le volet périnatal sont cohérents avec les usages et les sources d'exposition connues des polluants organiques : consommations alimentaires, utilisation de produits d'hygiène (phtalates), utilisation domestique d'insecticides (pyréthrinoïdes), etc. Les déterminants mis en évidence dépendent de la qualité des réponses aux questionnaires soumis aux participantes dans la cohorte Elfe, ainsi que de la disponibilité des informations permettant de renseigner les sources d'exposition potentielles. En effet, certaines informations relatives aux expositions au cours des heures ou jours précédant la réalisation des prélèvements biologiques n'étaient pas disponibles, de même que des données de contamination de l'environnement domestique (dosages de polluants dans l'air intérieur et les poussières). Ainsi, l'absence d'association observée entre une source d'exposition potentielle et le niveau d'imprégnation ne signifie pas que cette exposition doit être exclue. A l'inverse, la mise en évidence d'une association entre une source d'exposition et le niveau d'imprégnation suggère la nécessité de poursuivre l'étude de cette modalité d'exposition.

En raison de la variabilité au cours de la journée des concentrations biologiques de biomarqueurs à demi-vie courte, il n'est pas possible d'exclure un risque d'erreur dans l'estimation individuelle de l'exposition réelle à certains polluants (BPA, phtalates, pesticides) et dans la quantification des facteurs d'exposition à ces substances. Afin de s'affranchir des effets de ces évolutions circadiennes, il serait nécessaire de réaliser un recueil homogène des prélèvements biologiques (premières urines du matin et prise de sang à jeun par exemple). Le recueil d'informations sur les sources d'exposition alimentaire et les comportements suspectés d'être exposants au cours des heures ayant précédé le prélèvement serait également nécessaire.

Les résultats d'imprégnation de ce Tome 1 seront complétés d'un Tome 2 qui présentera les niveaux d'imprégnation par les métaux et leurs déterminants. L'analyse approfondie des résultats produits dans le volet périnatal fera l'objet d'un Tome 3 qui permettra de fournir des éléments d'aide à la décision aux acteurs de santé publique notamment en contribuant à établir des recommandations relatives aux sur-imprégnations constatées par les pyréthrinoïdes et les PCB.

1. CONTEXTE

1.1 La biosurveillance, principes et définitions

La biosurveillance, biomonitoring en anglais, est un outil permettant d'évaluer l'exposition de la population à des substances chimiques, à l'aide d'indicateurs biologiques mesurés dans des liquides biologiques ou des tissus : urine, sang, cheveux, salive, etc. [2].

Les indicateurs biologiques suivis en biosurveillance sont appelés des biomarqueurs. Un biomarqueur est défini comme « toute substance, ou son métabolite, qui peut être dosé dans l'organisme et qui peut révéler l'existence d'expositions environnementales, d'effets précoces ou de pathologies proprement dites, ou encore d'une prédisposition génétique » (définition proposée en 2003 par le groupe de travail « Biosurveillance des enfants » mis en place par la Commission européenne dans le cadre du programme « Environment & Health Strategy » [3]). Il existe trois types de biomarqueurs :

- des biomarqueurs d'exposition qui reflètent la présence d'un composé dans l'organisme, quelle que soit la voie de pénétration. Il peut s'agir de la substance exogène elle-même, un de ses métabolites, ou son association avec des molécules cibles comme l'ADN ou des protéines. Exemples : plombémie, mercure capillaire, cadmium urinaire, dioxines sériques.
- des biomarqueurs d'effet qui reflètent l'interaction entre le polluant et le corps humain. Cette interaction est exprimée par la mesure d'un changement biochimique ou d'un désordre physiologique, avec ou sans expression clinique. Ils contribuent à comprendre les processus qui mènent à l'apparition d'un désordre ou d'un effet secondaire indésirable. Exemples : modifications du métabolisme (diminution du taux d'hémoglobine), de l'excrétion de certaines protéines (β 2-microglobuline) ou certains effets génotoxiques (aberrations chromosomiques).
- des biomarqueurs de susceptibilité qui reflètent le degré de sensibilité d'un individu et permettent d'expliquer, en partie, la variabilité des réponses entre des individus pour un niveau d'exposition semblable. Exemples : variations de réponse d'enzymes oxydatives (mono-oxygénases à cytochrome P450), ou des mécanismes de réparation de l'ADN.

Dans le domaine de la biosurveillance en santé environnementale, les biomarqueurs d'exposition sont les plus employés tandis que ceux d'effet et de susceptibilité sont, à l'heure actuelle, rarement utilisés.

La surveillance biologique de l'exposition est une méthode complémentaire aux outils d'évaluation indirectes de l'exposition (questionnaires, matrice emploi-exposition, etc.) ou de mesures externes (dosimètre, mesure du polluant dans le milieu : air, eau, sol, etc.) :

- elle permet l'intégration de toutes les voies de pénétration dans l'organisme (orale, respiratoire et cutanée) et de toutes les sources d'exposition à la substance chimique (aliments, eau, cosmétiques, poussières intérieures (au domicile ou sur le lieu de travail), air extérieur, etc.) ;
- elle prend également en compte les caractéristiques individuelles des individus exposés : leur hygiène personnelle, leurs habitudes (tabagisme, onychophagie⁴, etc.), les pathologies éventuellement concomitantes (dermatose facilitant le passage

⁴ Action de se ronger les ongles.

transcutané, insuffisance rénale ou hépatique facilitant une bioaccumulation, carences en fer ou en calcium facilitant l'absorption digestive de certains métaux, ostéoporose entraînant la redistribution de certains éléments stockés dans l'os, etc.).

En revanche, la biosurveillance n'est pas adaptée à la surveillance des expositions aux agents qui sont responsables d'effets locaux (irritants ou allergiques) ; la mesure du polluant dans la matrice biologique suppose la pénétration de la substance chimique dans l'organisme et son passage systémique dans le sang. Elle n'est pas non plus adaptée à l'étude des effets aigus pouvant avoir des effets retardés résultant de pics d'exposition.

Pour que la mesure d'un biomarqueur soit utile, il faut être capable d'interpréter les concentrations mesurées :

- elles renseignent sur l'exposition quand ces concentrations sont corrélées à l'exposition externe ;
- elles permettent d'évaluer un risque toxique quand les relations entre les variations de concentration et la survenue d'effets nocifs sont connues et qu'une valeur limite biologique a été déterminée à partir d'une relation avec un effet jugé critique.

Certaines mesures de biomarqueurs n'apportent que l'une ou l'autre des deux informations, d'autres renseignent sur les deux (c'est, par exemple, le cas de la plombémie ou de la cadmiurie).

La connaissance de l'imprégnation des populations améliore la qualité des évaluations de risques et permet la réalisation d'études « dose-réponse » en population générale. La répétition dans le temps d'études de biosurveillance permet également de suivre les tendances temporelles des expositions de la population aux polluants présents dans l'environnement, et ainsi notamment d'apprécier l'efficacité des politiques publiques visant leur réduction. La biosurveillance est, par conséquent, un outil et un type de surveillance essentiels pour l'évaluation des expositions aux polluants de l'environnement et de leurs effets sur la santé.

Les données de biosurveillance incluant la période d'exposition *in utero* sont parcellaires en France et inégales selon les polluants de l'environnement étudiés. Les données disponibles sont généralement limitées à des études locales, voire étrangères. Or, l'exposition prénatale à certains polluants de l'environnement, en particulier les polluants organiques, est soupçonnée d'avoir des répercussions sur la grossesse (prématurité, malformations congénitales, diminution du poids de naissance) ainsi que sur le développement et la santé ultérieure de l'enfant (atteintes du système reproducteur, du métabolisme, du développement psychomoteur et intellectuel et augmentation du risque de cancers). Bien que ces associations ne soient pas clairement démontrées à ce jour, la connaissance des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement est une préoccupation de santé publique. C'est pourquoi Santé publique France a mis en œuvre le volet périnatal du programme national de biosurveillance dans le but de disposer, pour la première fois en France, de données d'imprégnation représentatives de la population de femmes enceintes.

1.2 Présentation de l'étude

1.2.1 Le programme national de biosurveillance

Le programme national de biosurveillance est issu du Grenelle de l'environnement. L'action 43 du deuxième plan national santé-environnement 2009-2013 (PNSE2) prévoyait la mise en place d'un programme pluriannuel de biosurveillance de la population française et l'action 28 du PNSE3 2015-2019 prévoit l'exploitation des données produites dans le cadre de ce programme.

Le programme national de biosurveillance a pour objectifs généraux :

- d'identifier les substances chimiques, parmi celles étudiées, retrouvées dans la population générale et pour certains sous-groupes de population, notamment les femmes enceintes ;
- d'établir des distributions pouvant être utilisées pour déterminer si un groupe de personnes présente une exposition particulièrement élevée et identifier leurs caractéristiques ;
- de suivre les évolutions temporelles des niveaux d'imprégnation de la population, en particulier dans le but de disposer d'éléments d'évaluation de l'efficacité des mesures de gestion mises en œuvre pour réduire l'exposition de la population française à des substances chimiques particulières⁵ ;
- de mieux connaître les déterminants de l'exposition, notamment pour la mise en œuvre de mesures de gestion.

Ce programme a pour finalité de fournir des éléments d'aide à la décision aux acteurs de santé publique notamment en contribuant à établir des priorités de santé publique. Il pourra également contribuer à orienter les politiques de prévention en santé environnement ainsi que les travaux de recherche à mener, notamment sur les effets sanitaires des polluants de l'environnement.

Préparé entre mai 2009 et mars 2010 par un Comité de pilotage mis en place et animé par Santé publique France (anciennement Institut de veille sanitaire)⁶, le programme national de biosurveillance repose à la date du rapport sur la mise en œuvre de deux études :

- **un volet périnatal** s'appuyant sur un sous-échantillon de 4 145 femmes enceintes incluses en 2011 dans le volet biologique de la cohorte Elfe (Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance). L'objectif de ce volet est d'estimer l'exposition des femmes enceintes et, dans certains cas de leurs enfants *in utero*, à certains polluants présents dans l'environnement ;
- une étude nationale transversale nommée **Esteban** (Étude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition). Cette étude, dont la phase terrain a débuté en 2014, concerne la population générale française âgée de 6 à 74 ans.

⁵ Les comparaisons des résultats réalisées entre études sont toutefois à considérer avec prudence du fait de designs d'étude parfois différents.

⁶ Réunissant la Direction générale de la Santé, la Direction générale de la prévention des risques, la Direction générale du Travail, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail aujourd'hui regroupées au sein de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Les substances visées sont des polluants chimiques de l'environnement, qu'ils soient connus de longue date ou émergents, définis comme prioritaires à suivre dans le programme national de biosurveillance (cf. liste § 2.1).

1.2.2 Comitologie mise en place dans le cadre du programme national de biosurveillance

Un conseil scientifique (CS) comprenant 11 membres et un comité de pilotage (Copil) ont été mis en place dans le cadre de ce programme.

Le CS est l'organe consultatif de référence pour l'ensemble des questions scientifiques soulevées par le programme national de biosurveillance et par l'étude Esteban.

Ses avis portent plus particulièrement sur :

- les orientations scientifiques du programme national de biosurveillance et notamment la sélection des biomarqueurs analysés à ce titre dans l'étude Esteban et dans le volet périnatal ;
- la méthodologie à suivre pour l'étude, notamment dans le cadre de l'élaboration du protocole (prélèvements, analyses biologiques et environnementales) et des questionnaires d'enquête destinés à la population cible ;
- la mise en œuvre du protocole et de l'enquête : l'analyse des données, leur interprétation, les modalités de communication des résultats au niveau individuel et collectif et la valorisation scientifique des résultats.

Le Copil réunit des membres de la DGS, de la DGPR, de la DGT, de l'Inpes, de l'Anses, de l'Inserm et de Santé publique France. Son rôle est de suivre la mise en œuvre du programme en termes d'activités déployées et de crédits engagés et de proposer à Santé publique France les modifications d'orientation du programme si nécessaire.

1.2.3 Le volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe

Lancée en avril 2011, la cohorte Elfe⁷ est une cohorte pluridisciplinaire qui a pour objectif de suivre, à intervalles réguliers, plus de 18 000 enfants de leur naissance jusqu'à leurs 20 ans [4, 5]. Elle doit permettre d'évaluer et de mesurer précisément les facteurs (familiaux, sociaux, environnementaux, sanitaires, médicaux ou nutritionnels) qui entrent en jeu dans le développement de l'enfant et d'observer l'impact des situations vécues de l'enfance à l'âge adulte. Cette étude est coordonnée par une unité mixte (UM Elfe) réunissant l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), l'Institut national d'études démographiques (Ined) et l'Établissement français du sang (EFS).

La dimension pluridisciplinaire de ce projet ainsi que sa faisabilité et son acceptabilité ont été testées lors de deux études pilotes menées en avril et octobre 2007. La seconde étude pilote de l'enquête Elfe, menée en octobre 2007, a permis de tester la mise en place de la collecte biologique [6]. Elle a fourni des enseignements logistiques et organisationnels (choix du

⁷ Réalisation conjointe de l'Institut national d'études démographiques (Ined), de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), de l'Établissement français du sang (EFS), de Santé publique France, de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee), de la Direction générale de la santé (DGS, ministère en charge de la santé), de la Direction générale de la prévention des risques (DGPR, ministère chargé de l'Environnement), de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees, ministères en charge de la santé et de l'emploi) et de la Caisse nationale des allocations familiales (Cnaf), avec le soutien du ministère de la recherche, du Comité de concertation pour les données en sciences humaines et sociales (CCDSHS) et du ministère de la Culture (Deps)

matériel, consignes aux sages-femmes, règles d'aliquotage et de transport, mise en place de la coordination régionale) mais aussi scientifiques (optimisation du plan de sondage, sélection des matrices pertinentes, priorisation des biomarqueurs à doser en fonction des niveaux observés dans le pilote) pour dimensionner l'étude au niveau national.

La constitution de la cohorte Elfe a permis d'atteindre spécifiquement la population des femmes enceintes, difficile à inclure en effectifs suffisants lors d'études en population générale. De plus, le recueil, dans le cadre de la cohorte Elfe de prélèvements biologiques et de questionnaires a permis de disposer des données nécessaires à la mise en œuvre du volet périnatal du programme national de biosurveillance.

Le volet périnatal du programme national de biosurveillance a été mis en œuvre par Santé publique France sur un sous-échantillon de 4 145 femmes ayant accouché en 2011 en France continentale⁸ et incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe. Cette étude a pour objectifs principaux :

- de décrire les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement, mesurés à partir de prélèvements d'urine, de sang, de cheveux et de sang de cordon, recueillis en maternité. Dans ce cadre, à des fins d'illustration et de discussion, les caractéristiques des sujets présentant les niveaux d'imprégnation les plus élevés (sources d'exposition éventuelles, âge, etc.) ont également été examinés ;
- d'étudier les variations temporelle et géographique des niveaux d'imprégnation par les polluants de l'environnement, par une comparaison avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger, notamment dans le cadre du programme européen Enrieco (*ENVIRONMENTAL health Risks In European birth COHORTS*) ;
- de rechercher et de quantifier, si possible, les déterminants des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes. Cette analyse concernait les femmes ayant fait l'objet d'un dosage de biomarqueurs de ces polluants et qui ont accepté de participer à la cohorte Elfe (pour lesquelles des données recueillies dans les questionnaires adressés à la maternité ou aux deux mois de l'enfant étaient disponibles), soit au total 3 746 femmes enceintes. Dans ce cadre, l'influence des usages et modes de vie (consommations alimentaires, utilisations de pesticides, utilisation de cosmétiques, lieu de résidence, etc.) sur les niveaux d'imprégnation a été étudiée.

Le rapport du volet périnatal du programme national de biosurveillance est publié en trois tomes :

- le **Tome 1** (le présent document), comprend les résultats relatifs aux polluants organiques (bisphénol A, phtalates, pesticides, dioxines, furanes, PCB, retardateurs de flamme bromés et composés perfluorés) ;
- le **Tome 2** comprendra les résultats relatifs aux métaux et métalloïdes (plomb, mercure, antimoine, arsenic, cadmium, césium, chrome, cobalt, étain, nickel, uranium, vanadium) ;
- le **Tome 3** comprendra les conclusions générales de l'étude et perspectives suite à l'ensemble des travaux menés dans le cadre du volet périnatal.

Dans la suite du rapport, le nom du volet périnatal du programme national de biosurveillance sera simplifié à « volet périnatal » afin de faciliter la lecture.

⁸ Aucune maternité de l'échantillon du volet biologique n'étant située en Corse, la zone d'étude pour le volet périnatal du programme national de biosurveillance est restreinte à la France continentale.

1.3 Interprétation et utilisation des données de ce rapport

1.3.1 Données présentées dans le Tome 1

Le Tome 1 du volet périnatal présente les résultats relatifs aux polluants organiques : le bisphénol A (BPA), les phtalates, les pesticides (atrazine, glyphosate, propoxur, chlorophénols, pesticides organophosphorés et pyréthriinoïde), les polluants organiques persistants (dioxines, furanes, PCB, retardateurs de flamme bromés et composés perfluorés).

Ce rapport présente la méthode mise en œuvre pour la collecte des données et leur analyse (dosages biologiques des biomarqueurs de polluants organiques et analyses statistiques). Les caractéristiques des femmes enceintes incluses pour l'étude de l'imprégnation par les polluants organiques de l'environnement sont précisées afin d'estimer si celles-ci sont représentatives ou non des femmes enceintes ayant accouché en France continentale en 2011.

Pour chaque substance ou famille de substances étudiée, ce rapport présente ensuite de façon synthétique les usages, les réglementations, les voies d'exposition, la distribution dans l'organisme humain et les effets sanitaires de la substance ou de la famille de substances étudiée. Ces informations générales ont pour objectif de faciliter l'interprétation des niveaux d'imprégnation observés dans le cadre du volet périnatal (interdictions d'usage récents, seuils sanitaires, etc.) mais pas de fournir une revue complète des données disponibles. Ainsi, les données présentées sont généralement issues de revues d'agences nationales françaises et internationales et d'études scientifiques publiées et disponibles dans les bases de données bibliographiques classiques (Pubmed, Sciencedirect, etc.).

Enfin, les distributions, généralement pondérées⁹, des concentrations biologiques des biomarqueurs sont présentées pour l'ensemble des femmes enceintes et détaillées par classe d'âges. Les pourcentages de mesures présentant des concentrations détectées et quantifiées, c'est-à-dire supérieures à la limite de détection (LOD) et de quantification (LOQ), sont également précisés. Pour les substances mesurées dans les urines maternelles, les résultats sont à la fois présentés par volume d'urine puis ajustés sur la créatinine urinaire. De même, pour les substances mesurées dans le sérum maternel, les résultats sont à la fois présentés par volume de sérum et ajustés sur les lipides sériques. Les niveaux d'imprégnation observés sont comparés aux résultats d'autres études conduites en France et à l'étranger, et lorsque qu'il était possible de les étudier, les déterminants influençant ces niveaux d'imprégnation sont présentés et discutés.

La lecture des différentes parties du rapport correspondantes à chaque polluant organique étudié se voulant indépendante, les auteurs se sont permis certaines redondances.

1.3.2 Interprétation des résultats

La mesure de biomarqueur de polluant dans des échantillons biologiques reflète la quantité de ce polluant qui a pénétré dans l'organisme *via* les différentes voies d'exposition (inhalation, ingestion, contact cutané) et la façon dont celui-ci s'est distribué dans l'organisme, métabolisé et éliminé. En fonction de la demi-vie d'élimination de la substance, la mesure peut refléter une exposition récente (pour les composés de demi-vie courte) ou une exposition cumulée au cours des années précédentes (pour les substances de demi-vie longue se bioaccumulant dans l'organisme). De même, en fonction de la capacité des biomarqueurs étudiés à traverser la barrière placentaire, la mesure de l'imprégnation de la femme enceinte peut être un

⁹ Dans le cas particulier des dioxines, furanes, PCB, des retardateurs de flamme bromés et des composés perfluorés, les résultats présentés sont uniquement exploratoires et ne sont pas pondérés.

indicateur *proxi* de l'exposition *in utero* du fœtus. Néanmoins, la présence dans l'organisme de la mère d'un biomarqueur de polluant de l'environnement ne signifie pas qu'un effet néfaste sur la santé est attendu pour elle ou l'enfant à naître.

Ainsi, l'interprétation des résultats de biosurveillance dépend des informations disponibles concernant l'exposition, la toxico-cinétique et les relations dose-réponse des biomarqueurs étudiés. En conséquence, deux niveaux d'interprétation sont possibles : en termes d'exposition d'une part et de risque sanitaire d'autre part.

1.3.3 Interprétation du niveau d'exposition

L'interprétation du niveau d'exposition est purement descriptive. Elle a pour objectif de situer les niveaux d'imprégnation par une substance mesurés dans la population d'étude (ici, les femmes enceintes ayant accouché en France) ou dans un sous-groupe de cette population (par exemple les sous-groupes les plus exposés) par rapport à des données d'imprégnation disponibles.

Plusieurs données peuvent être utilisées pour cette comparaison. Lorsqu'elle existe, il s'agit idéalement d'une valeur de référence qui correspond le plus souvent à la valeur de la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %, du 95^e percentile du biomarqueur ou à son arrondi, mesurée dans la même matrice biologique et sur une population représentative au niveau national présentant des caractéristiques semblables en termes d'âges, de sexe, d'état de santé, voire de facteurs socio-démographiques à celles de la population d'étude.

L'interprétation du niveau d'exposition peut également s'appuyer sur une comparaison avec les niveaux d'imprégnation mesurés à l'étranger pour une population ayant des caractéristiques similaires à celle de l'étude. En pratique, la comparaison directe des résultats de biosurveillance avec ceux obtenus dans d'autres études peut s'avérer difficile en raison de différences méthodologiques, concernant notamment les matrices de dosage, les techniques analytiques, la population d'étude (femmes enceintes *versus* population générale, par exemple) et sa représentativité (valeurs obtenues à un niveau régional *versus* national). L'interprétation de la comparaison des niveaux d'imprégnation doit néanmoins tenir compte des évolutions réglementaires et analytiques entre les études. De plus, la comparaison doit être nuancée au regard de facteurs pouvant augmenter le niveau de biomarqueurs indépendamment de toute exposition présente dans l'environnement (âge, indice de masse corporelle, nombre de grossesse(s) antérieure(s), etc.).

En mars 2016, il n'existait pas de valeur de référence proposée pour la population française pour les polluants organiques étudiés dans le cadre du volet périnatal. Ainsi, l'interprétation des niveaux d'imprégnation de l'étude a été faite par une comparaison avec les études antérieures conduites en France et à l'étranger.

1.3.4 Interprétation sanitaire

La présence dans l'organisme de la mère d'un biomarqueur de polluant de l'environnement ne signifie pas qu'un effet néfaste sur la santé est attendu pour elle ou l'enfant à naître. L'interprétation du risque sanitaire associé au niveau du biomarqueur mesuré fait appel à un ensemble d'informations issues de la toxicologie, de l'endocrinologie, de l'épidémiologie, de la pharmacocinétique, des études d'exposition et d'évaluation de risques, afin d'établir des relations dose-réponse des biomarqueurs. Or les connaissances relatives aux relations dose-réponse des biomarqueurs sont inégales et souvent incomplètes.

Pour certains polluants de l'environnement, la recherche a néanmoins apporté une bonne compréhension des risques pour la santé associés aux niveaux biologiques de biomarqueurs.

Quelques seuils sanitaires appliqués à la biosurveillance ont été développés par des instances françaises pour des certains polluants organiques étudiés dans le volet périnatal : valeur proposée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) pour les concentrations sériques de PCB.

D'autres seuils sanitaires appliqués à la biosurveillance ont été développés par des instances internationales, comme l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ou les Nations-Unies, notamment dans le cadre du programme IPCS (*International Programme on Chemical Safety*), ou le comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires, appelé JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives).

En Allemagne, la Commission nationale de biosurveillance a proposé des valeurs seuils appliquées à la biosurveillance, dénommées HBM-I et HBM-II pour un certain nombre de substances chimiques :

- la valeur HBM-1 représente la concentration biologique en biomarqueur en dessous de laquelle (selon les connaissances actuelles), il n'y a aucun risque d'effets défavorables documentés sur la santé. Pour des concentrations supérieures au HBM-1, le résultat du dosage est vérifié et s'il est confirmé, une démarche doit être entreprise afin d'identifier les sources potentielles d'exposition et les éliminer ou les réduire. La valeur HBM-1 doit être considérée comme un niveau de contrôle, plutôt que comme un seuil sanitaire.
- la valeur HBM-II représente la concentration biologique en biomarqueur au-dessus de laquelle (selon les connaissances actuelles) il existe un risque accru d'effets défavorables documentés sur la santé chez les individus sensibles de la population générale et, par conséquent, un besoin aigu de mesures de réduction d'exposition et le recours à des soins ou conseils sanitaires. La valeur HBM-II doit donc être considérée comme un niveau d'intervention ou d'action.

Enfin, certains biomarqueurs disposent de valeurs seuil internes appelées valeurs de biomonitoring équivalent (BE) qui, une fois converties en doses externes à partir de modèles pharmacocinétiques, correspondent à une valeur de référence sanitaire établie¹⁰ [7, 8]. Les valeurs BE ont été élaborées pour être utilisées comme des valeurs de gestion à un niveau populationnel et ne peuvent être considérées qu'à titre indicatif.

Un dépassement de ces seuils ne signifie pas nécessairement qu'il existe un risque avéré sur la santé. À l'inverse, des concentrations inférieures à ces seuils n'écartent pas de façon certaine l'apparition d'effets défavorable sur la sante.

¹⁰ Les valeurs de référence sanitaire correspondent à des valeurs toxicologiques de référence (VTR) qui comprennent les doses journalières admissibles (DJA), les doses journalières tolérables (DJT), les doses hebdomadaires tolérables (DHT), etc. ; et à des valeurs sanitaires ou valeurs guides qui sont établies à partir des VTR, telles que les limites de qualité dans l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH), les limites maximales de résidus (LMR) pour les substances phytosanitaires ou les médicaments vétérinaires, les limites de migration spécifique (LMS) pour les constituants de matériaux au contact des denrées alimentaires, etc. Voir Anses. Valeurs sanitaires de référence (VR) - Guide des pratiques d'analyse et de choix Maisons-Alfort: 2012.

I TABLEAU 1 I

Valeurs seuils appliquées à la biosurveillance disponibles pour les biomarqueurs de polluants organiques étudiés dans le volet périnatal (au 2 août 2016)

Substances (Matrice)	Seuil sanitaire	HBM I	HBM II	BE
Bisphénol A				
Bisphénol A total (Urine)	-	0,1 mg/L (enfants) 0,2 mg/L (adultes) [9]	-	1 – 2 mg/L [10]
Phtalates				
Somme métabolites du DEHP (Urine)		500 µg/L (enfants) 300 µg/L (femmes en âge de procréer) 750 µg/L (adultes) [11]	-	-
Somme MEHP, MEHHP, MEOHP, 5cx-MEPP et 2cx-MMHP				0,43 - 3,2 mg/L [12]
Somme métabolites du DiNP (Urine)		-	-	1,5 - 3, 6 mg/L [13]
MEP (Urine)	-	-	-	18 mg/L [14]
MBzP (Urine)	-	-	-	3,8 - 31 mg/L [14]
MBP (Urine)	-	-	-	0,2 - 2,7 mg/L [14]
Pyréthrinoides				
cis-DBCA (Urine)	-	-	-	50 µg/L (adultes) 7 µg/L (enfants) [15]
4-F-3-PBA (Urine)	-	-	-	400 µg/L [16]
Autres pesticides				
PCP (Urine)	-	25 µg/L	40 µg/L	-
PCP (Sérum)	-	40 µg/L [17]	70 µg/L [17]	-
PCB, dioxines, furanes				
Dioxines, furanes et PCB-DL (Sérum)	80 pg-TEQ ₉₈ /g lipides (adultes) 50 pg-TEQ ₉₈ /g lipides (femmes enceintes) [18]	-	-	15 – 74 ppt [19]
PCB totaux (Sérum)	700 ng/g lipides (femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et enfants <3 ans) [20]	3,5 µg/L (enfants et femmes en âge de procréer) [21]	7 µg/L (enfants et femmes en âge de procréer) [21]	-
Retardateurs de flamme bromés				
HBCD (Sérum)	-	0,3 µg/g lipides (adultes) ¹¹	-	10 – 20 µg/g lip [22]
PBDE-209 (Sérum)	-	-	-	520 ng/g lip [23]
Composés perfluorés				
PFOA	-	2 µg/L (adultes) ¹⁰	-	-
PFOS	-	5 µg/L (adultes) ¹⁰	-	-

1.3.5 Limites de l'interprétation des résultats

En raison de la variabilité au cours de la journée des concentrations biologiques de biomarqueurs, il n'est pas possible d'exclure un risque d'erreur dans l'estimation individuelle des niveaux d'imprégnation. Dans le volet périnatal, ceci était particulièrement le cas pour les résultats de dosage des biomarqueurs à demi-vies courtes tels que le bisphénol A, les phtalates et les pesticides. De plus, le mode de recueil des échantillons d'urines et de sérum consistait en des prélèvements uniques et ponctuels réalisés au moment de l'admission de la mère à la maternité. Contrairement aux recueils des premières urines du matin et d'une prise de sang à jeun, ce mode de recueil ne permettait pas d'homogénéiser l'heure de la collecte, élément d'importance compte-tenu de l'évolution des concentrations de biomarqueurs au cours de la journée. De plus, il existe moins de variabilité des premières urines du matin en termes de niveau d'activité, d'effets de l'alimentation, de consommation d'eau ou de diurèse sur le flux urinaire.

Les comparaisons entre les niveaux d'imprégnation mesurés dans le volet périnatal et ceux observés dans les autres études françaises et étrangères doivent être considérées avec précaution compte tenu des différences méthodologiques entre les études [24]. Ces différences pouvaient concerner à la fois le recueil des prélèvements biologiques (premières

¹¹ <http://www.umweltbundesamt.de/en/image/current-human-biomonitoring-hbm-values-for-blood>, consulté le 9 octobre 2017.

urines du matin vs. prélèvement ponctuel, matériel utilisé, etc.), la population d'étude (représentativité au niveau national, population générale *versus* population des femmes enceintes, etc.) et la méthode de dosage (méthode d'extraction des métabolites conjugués à l'acide glucuronique, améliorations des méthodes d'analyse, diminution des limites de quantification, etc.). Ainsi, l'observation d'une baisse des niveaux d'imprégnation par un polluant par rapport aux études antérieures ne signifie pas nécessairement que l'exposition à ce polluant a diminué. Dans le rapport, les études sélectionnées pour la comparaison des niveaux d'imprégnation ont été considérées selon la population d'étude (femmes enceintes) et la matrice utilisée pour le dosage (urine ou sérum). Les différences identifiées entre les études ont été notées et discutées pour l'interprétation des résultats.

De même, les déterminants des niveaux d'imprégnation doivent être interprétés avec précaution car les études transversales ne permettent pas à elles-seules de déterminer le lien de causalité entre les sources d'exposition potentielles étudiées et les niveaux d'imprégnation mesurés. Les déterminants mis en évidence dépendent en outre de la qualité des réponses aux questionnaires soumis aux participantes dans la cohorte Elfe, ainsi que de la disponibilité des informations permettant de renseigner les sources d'exposition potentielles. En effet, certaines informations relatives aux expositions au cours des heures ou jours précédant la réalisation des prélèvements biologiques n'étaient pas disponibles, de même que des données de contamination de l'environnement domestique (dosages de polluants dans l'air intérieur et les poussières). Ainsi, l'absence d'association observée entre une source d'exposition potentielle et le niveau d'imprégnation ne signifie pas que cette exposition doit être exclue. A l'inverse, la mise en évidence d'une association entre une source d'exposition et le niveau d'imprégnation suggère la nécessité de poursuivre l'étude de cette modalité d'exposition.

Références bibliographiques

1. Tard A, Gallotti S, Leblanc JC, Volatier JL. Dioxins, furans and dioxin-like PCBs: occurrence in food and dietary intake in France. *Food AdditContam.* 2007;24(9):1007-17.
2. Angerer J, Bird MG, Burke TA, Doerrner NG, Needham L, Robison SH, et al. Strategic biomonitoring initiatives: moving the science forward. *Toxicol Sci.* 2006;93(1):3-10.
3. Technical working group on integrated monitoring. Draft baseline report on "biomonitoring of children" in the framework of the european environment and health strategy (COM(2003)338 final). Brussels: European commission, 2003.
4. Charles MA, Leridon H, Dargent P, Geay B, Elfe Team. Tracking the lives of 20,000 children: Launch of the Elfe child cohort study *Population & societies.* 2011;475.
5. Vandentorren S, Bois C, Pirus C, Sarter H, Salines G, Leridon H. Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr.* 2009;9:58.
6. Oleko A, Betsou F, Sarter H, Gerdil C, Desbois I, Charles MA, et al. A Pilot Study of the ELFE Longitudinal Cohort: Feasibility and Preliminary Evaluation of Biological Collection. *BiopreservBiobank.* 2011;9(3):223-7.
7. Hays SM, Becker RA, Leung HW, Aylward LL, Pyatt DW. Biomonitoring equivalents: a screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective. *RegulToxicolPharmacol.* 2007;47(1):96-109.
8. Hays SM, Aylward LL. Using Biomonitoring Equivalents to interpret human biomonitoring data in a public health risk context. *J Appl Toxicol.* 2009;29(4):275-88.
9. German HBMC. [Substance monograph on bisphenol A (BPA) - reference and human biomonitoring (HBM) values for BPA in urine. Opinion of the Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency (UBA)]. *BundesgesundheitsblattGesundheitsforschungGesundheitsschutz.* 2012;55(9):1215-31.
10. Krishnan K, Gagne M, Nong A, Aylward LL, Hays SM. Biomonitoring Equivalents for bisphenol A (BPA). *RegulToxicolPharmacol.* 2010;58(1):18-24.
11. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch. Ableitung von Human- Biomonitoring-(HBM-) Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen - Teil III: HBM-Werte für Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP). 10.1007/s00103-007-0147-4. 2007.
12. Aylward LL, Hays SM, Gagne M, Krishnan K. Derivation of Biomonitoring Equivalents for di(2-ethylhexyl)phthalate (CAS No. 117-81-7). *RegulToxicolPharmacol.* 2009;55(3):249-58.
13. Hays SM, Aylward LL, Kirman CR, Krishnan K, Nong A. Biomonitoring equivalents for di-isononyl phthalate (DINP). *RegulToxicolPharmacol.* 2011;60(2):181-8.
14. Aylward LL, Hays SM, Gagne M, Krishnan K. Derivation of Biomonitoring Equivalents for di-n-butyl phthalate (DBP), benzylbutyl phthalate (BzBP), and diethyl phthalate (DEP). *RegulToxicolPharmacol.* 2009;55(3):259-67.

15. Aylward LL, Krishnan K, Kirman CR, Nong A, Hays SM. Biomonitoring equivalents for deltamethrin. *RegulToxicolPharmacol*. 2011;60(2):189-99.
16. Hays SM, Aylward LL, Gagne M, Krishnan K. Derivation of Biomonitoring Equivalents for cyfluthrin. *RegulToxicolPharmacol*. 2009;55(3):268-75.
17. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Reprint of "Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission". *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215(2):150-8.
18. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Saisine n°2006-SA-0287. Avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'imprégnation corporelle en dioxines des forts consommateurs de produits animaux d'origine locale dans le cadre de l'étude InVS-Afssa de novembre 2006. Maisons-Alfort: 2006.
19. Aylward LL, Lakind JS, Hays SM. Derivation of biomonitoring equivalent (BE) values for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds: a screening tool for interpretation of biomonitoring data in a risk assessment context. *J ToxicolEnviron Health A*. 2008;71(22):1499-508.
20. InVS A. Étude d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce - ICAR PCB. 2011.
21. Rauchfuss KK, M.; Michael, W. Derivation of a health based guidance value for PCB in human blood samples. International Society for Environmental Epidemiology Basel2013.
22. Aylward LL, Hays SM. Biomonitoring-based risk assessment for hexabromocyclododecane (HBCD). *Int J Hyg Environ Health*. 2011;214(3):179-87.
23. Krishnan K, Adamou T, Aylward LL, Hays SM, Kirman CR, Nong A. Biomonitoring equivalents for 2,2',4,4',5-pentabromodiphenylether (PBDE-99). *RegulToxicolPharmacol*. 2011;60(2):165-71.
24. Lakind JS, Levesque J, Dumas P, Bryan S, Clarke J, Naiman DQ. Comparing United States and Canadian population exposures from National Biomonitoring Surveys: bisphenol A intake as a case study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2012;22(3):219-26

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 Sélection des substances chimiques incluses dans l'étude

Des travaux menés en 2010-2011 ont permis de définir un premier périmètre de familles de substances chimiques présentes dans l'environnement, prioritaires à suivre dans le cadre du programme national de biosurveillance, en se fondant sur des critères de faisabilité (expériences étrangères et françaises), de pertinence (usages et principales informations sur la toxicité des substances : classification du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), liste de perturbateurs endocriniens, etc.) et d'intérêt général (réglementation, priorités en termes de conséquences sur la santé ou de voies d'exposition).

Une hiérarchisation des biomarqueurs à analyser a ensuite été effectuée afin de prioriser l'ordre d'analyse de ces substances pour des raisons de faisabilité logistique et budgétaire. La problématique de la hiérarchisation des biomarqueurs à analyser étant commune au volet périnatal et à l'étude Esteban, la même méthode a été proposée pour les deux études : une méthode de consensus d'experts (méthode Delphi menée par messagerie, complétée d'une réunion avec discussion libre). Cette hiérarchisation a fait l'objet d'un article publié en 2014 [1].

Si la majorité des familles de substances de cette liste a finalement pu être dosée dans le volet périnatal, certaines n'ont en revanche pas pu être retenues. En effet, le protocole de collecte, aliquotage, transport et stockage des échantillons biologiques de l'enquête Elfe (établi antérieurement à l'établissement de la liste priorisée des substances) était inadapté pour assurer une bonne conservation de certaines substances (benzène, COVs, HAP) en vue d'un dosage ultérieur. De plus, en raison de contraintes de nature logistique (volume et quantité de matrices disponibles) et budgétaire, les polluants classés moins prioritaires (éthers de glycol, dérivés organoétains, parabènes, mycotoxines) n'ont pas pu être dosés. Les polluants organiques étudiés dans le cadre du volet périnatal concernait à la fois des polluants organiques mesurés dans des échantillons urinaires (BPA, phtalates, pesticides) et des polluants organiques persistants mesurés dans le sérum (dioxines, furanes, PCB, retardateurs de flamme bromés et composés perfluorés) (cf. tableau 2).

I TABLEAU 2 I

Liste des biomarqueurs mesurés dans le cadre du volet périnatal

Famille / Substance chimique	Abréviation	Numéro CAS	Métabolite	Abréviation	Numéro CAS	Matrice	Effectif
Bisphénol							
Bisphénol A	BPA	80-05-7	Bisphénol A total Bisphénol A libre	BPA total BPA libre	- -	Urine	1 764
Phtalates							
Di-éthyl phtalate	DEP	84-66-2	Monoéthyl phtalate	MEP	2306-33-4		
Di-n-butyl phtalate	DnBP	84-74-2	Mono-n-butyl phtalate	MnBP	131-70-4		
Di-iso-butyl phtalate	DiBP	84-74-2	Mono-iso-butyl phtalate	MiBP	30833-53-5		
Butylbenzy phtalate	BBzP	85-68-7	Monobenzyl phtalate	MBzP	2528-16-7		
Di-2-éthylhexyl phtalate	DEHP	117-81-7	Mono-2-éthylhexyl phtalate	MEHP	4376-20-9		
			Mono-(2-éthyl-5-oxohexyl) phtalate	MEOHP / 5oxo-MEHP	40321-98-0	Urine	989
			Mono-(2-éthyl-5-hydroxyhexyl) phtalate	MEHHP / 5OH-MEHP	40321-99-1		
			Mono-(2-éthyl-5-carboxypentyl) phtalate	MECPP / 5cx-MEHP	40809-41-4		
Di-iso-nonyl phtalate	DiNP	28553-12-0	Mono-carboxy-isooctyl phtalate	MCiOP	898544-09-7		
			Mono-(4-méthyl-7-hydroxyoctyl) phtalate	MHiNP			
			Mono-(4-méthyl-7-oxooctyl) phtalate	MOiNP	936022-00-3		
Pesticides							
Herbicides							
Atrazine	-	1912-24-9	Atrazine mercapturate	-	138722-96-0		
			Atrazine deséthyl	-	6190-65-4		
			Atrazine desisopropyl	-	1007-28-9		
			Atrazine-deséthyl-desisopropyl	-	3397-62-4		
			Atrazine-2-hydroxy	-	2163-68-0	Urine	1 036
			Atrazine-deséthyl-2-hydroxy	-	19988-24-0		
			Atrazine-desisopropyl-2-hydroxy	-	7313-54-4		
			Atrazine-deséthyl-desisopropyl-2-hydroxy	Ammeline	645-92-1		
Glyphosate	-	1071-83-6	Acide aminométhylphosphonique	AMPA	1066-51-9		
Carbamate							
Propoxur	-	114-26-1	2-isopropoxy-phénol	2-IPP	4812-20-8	Urine	1 036
Organochlorés							
Chlorophénols	-	-	4-monochloro-phénol	4-MCP	106-48-9		
			2,4-dichloro-phénol	2,4-DCP	120-83-2		
			2,5-dichloro-phénol	2,5-DCP	583-78-8	Urine	1 036
			2,4,5- trichloro-phénol	2,4,5-TCP	95-95-4		
			2,4,6- trichloro-phénol	2,4,6-TCP	88-06-2		
			Pentachloro-phénol	PCP	87-86-5		

I TABLEAU 2 (SUITE) I

Liste des biomarqueurs mesurés dans le cadre du volet périnatal

Famille / Substance chimique	Abréviation	Numéro CAS	Métabolite	Abréviation	Numéro CAS	Matrice	Effectif
Organophosphorés							
Dialkylphosphates	DAP	-	Di-méthyl-phosphate	DMP	813-78-5	Urine	1 036
			Di-méthyl-thiophosphate	DMTP	1112-38-5		
			Di-méthyl-di-thiophosphate	DMDTP	756-80-9		
			Di-éthyl-phosphate	DEP	598-02-7		
			Di-éthyl-thiophosphate	DETP	2465-65-8		
			Di-éthyl-di-thiophosphate	DEDTP	298-06-6		
Pyréthroïdes							
-	-	-	Acide 3-phénoxybenzoïque	3-PBA	3739-38-6	Urine	1 077
			Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque	F-BPA	77279-89-1		
			Acide cis-3-(2,2dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique	Cis-DBCA	63597-73-9		
			Acide cis-3-(2,2dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique	Cis-DCCA	55701-05-8		
			Acide trans-3-(2,2dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique	Trans-DCCA	55701-03-6		
Polluants organiques persistants							
Dioxines							
Dioxines	PCDD	-	2,3,7,8-TetraCDD	-	1746-01-6	Sérum	207
			1,2,3,7,8-PentaCDD	-	40321-76-4		197
			1,2,3,4,7,8-HexaCDD	-	39227-28-6		187
			1,2,3,6,7,8-HexaCDD	-	57653-85-7		208
			1,2,3,7,8,9-HexaCDD	-	19408-74-3		138
			1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDD	-	35822-46-9		208
			OctaCDD	OCDD	3268-87-9		208
Furanes	PCDF	-	2,3,7,8-TetraCDF	-	51207-31-9		207
			1,2,3,7,8-PentaCDF	-	57117-41-6		207
			2,3,4,7,8-PentaCDF	-	57117-31-4		208
			1,2,3,4,7,8-HexaCDF	-	70648-26-9	208	
			1,2,3,6,7,8-HexaCDF	-	57117-44-9	208	
			1,2,3,7,8,9-HexaCDF	-	72918-21-9	207	
			2,3,4,6,7,8-HexaCDF	-	60851-34-5	198	
			1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDF	-	67562-39-4	120	
			1,2,3,4,7,8,9-HeptaCDF	-	55673-89-7	207	
			OctaCDF	OCDF	39001-02-0	207	

I TABLEAU 2 (SUITE) I

Liste des biomarqueurs mesurés dans le cadre du volet périnatal

Famille / Substance chimique	Abréviation	Numéro CAS	Métabolite	Abréviation	Numéro CAS	Matrice	Effectif
Polychlorobiphényles	PCB						
Polychlorobiphényles « <i>dioxin-like</i> »	PCB DL	-	3,3',4,4'-tetra-chlorobiphényle	PCB 77	32598-13-3	Sérum	207
			3,4,4',5-tetra-chlorobiphényle	PCB 81	70362-50-4		208
			2,3,3',4,4'-penta-chlorobiphényle	PCB 105	32598-14-4		208
			2,3,4,4',5-penta-chlorobiphényle	PCB 114	74472-37-0		207
			2,3',4,4',5-penta-chlorobiphényle	PCB 118	31508-00-6		208
			2',3,4,4',5-penta-chlorobiphényle	PCB 123	65510-44-3		-
			3,3',4,4',5-penta-chlorobiphényle	PCB 126	57465-28-8		208
			2,3,3',4,4',5-hexa-chlorobiphényle	PCB 156	38380-08-4		208
			2,3,3',4,4',5'-hexa-chlorobiphényle	PCB 157	69782-90-7		189
			2,3',4,4',5,5'-hexa-chlorobiphényle	PCB 167	52663-72-6		208
			3,3',4,4',5,5'-hexa-chlorobiphényle	PCB 169	32774-16-6		208
			2,3,3',4,4',5,5'-hepta-chlorobiphényle	PCB 189	39635-31-9		-
Polychlorobiphényles non « <i>dioxin-like</i> »	PCB NDL	-	2,4,4'-tri-chlorobiphényle	PCB 28	7012-37-5		-
			2,2',5,5'-tetra-chlorobiphényle	PCB 52	35693-99-3		50
			2,2',4,5,5'-penta-chlorobiphényle	PCB 101	37680-73-2	206	
			2,2',3,4,4',5'-hexa-chlorobiphényle	PCB 138	35065-28-2	208	
			2,2',4,4',5,5'-hexa-chlorobiphényle	PCB 153	35065-27-1	208	
			2,2',3,4,4',5,5'-hepta-chlorobiphényl	PCB 180	35065-29-3	208	
Retardateurs de flamme bromés	RFB						
Polybromodiphényle éthers	PBDE	-	2,2',4-Tri-bromodiphényle éther	PBDE 17	147217-75-2	Sérum	277
			2,4,4'-Tri-bromodiphényle éther	PBDE 28	49690-94-0		
			2,2',4,4'-Tetra-bromodiphényle éther	PBDE 47	40088-47-9		
			2,3',4,4'-Tetra-bromodiphényle éther	PBDE 66	189084-61-5		
			2,2',3,4,4'-Penta-bromodiphényle éther	PBDE 85	182346-21-0		
			2,2',4,4',5-Penta-bromodiphényle éther	PBDE 99	32534-81-9		
			2,2',4,4',6-Penta-bromodiphényle éther	PBDE 100	32534-81-9		
			2,2',4,4',5,5'-Hexa-bromodiphényle éther	PBDE 153	36483-60-0		
			2,2',4,4',5,6'-Hexa-bromodiphényle éther	PBDE 154	36483-60-0		
			2,2',3,4,4',5',6-Hepta-bromodiphényle éther	PBDE 183	68928-80-3		
			Deca-bromodiphényle éther	PBDE 209	1163-19-5		
Polybromobiphényles 1,2,5,6,9,10 hexabromocyclododécane	PBB HBCD	- 25637-99-4	Hexa-bromobiphényle éther Diastéréoisomères alpha, bêta, gamma	PBB 153 HBCD- $\alpha/\beta/\gamma$	36483-60-0 25637-99-4		

I TABLEAU 2 (SUITE) I

Liste des biomarqueurs mesurés dans le cadre du volet périnatal

Famille / Substance chimique	Abréviation	Numéro CAS	Métabolite	Abréviation	Numéro CAS	Matrice	Effectif
Composés perfluorés	PFC						
Acides perfluorocarboxyliques	-	-	Acide hepta-fluorobutyrique	PFBA	375-22-4		
			Acide 5H-Octa-fluoropentanoïque	PFPA	376-72-7		
			Acide perfluorohexanoïque	PFHxA	307-24-4		
			Acide perfluoroheptanoïque	PFHpA	375-85-9		
			Acide pentadecafluorooctanoïque	PFOA	335-67-1		
			Acide perfluorononanoïque	PFNA	375-95-1		
			Acide perfluorodecanoïque	PFDA	335-76-2		
			Acide perfluoroundecanoïque	PFUnA	2058-94-8		
			Acide perfluorododecanoïque	PFDoA	307-55-1	Sérum	277
Perfluorosulfonates	-	-	Acide perfluorobutane sulfonique	PFBS	375-73-5		
			Acide perfluorohexane-1-sulfonique	PFHxS	355-46-4		
			Acide perfluoroheptane sulfonique	PFHpS	375-92-8		
			Acide heptadecafluorooctane-1-sulfonique	PFOS	2795-39-3		
			Acide perfluorodecane sulfonique	PFDS	335-77-3		
Perfluorosulfamides	-	-	Acide 2-(N-éthyl-perfluorooctane sulfonamida) acétique	Et-PFOSA-AcOH	2991-50-6		
			Acide 2-(N-méthyl-perfluorooctane sulfonamido) acétique	Me-PFOSA-AcOH	2355-31-9		
			Perfluorooctanesulfonamide	PFOSA	754-91-6		

2.2 Population d'étude

La population cible du volet périnatal concerne les femmes ayant accouché en France continentale, en 2011.

Les femmes enceintes éligibles pour le volet périnatal devaient :

- avoir accouché au cours de l'une des trois vagues d'inclusion de la cohorte Elfe pendant lesquelles des prélèvements biologiques ont été réalisés (du 27 juin au 4 juillet, du 27 septembre au 4 octobre et du 28 novembre au 5 décembre 2011) ;
- être éligibles pour une inclusion dans la cohorte Elfe : elles devaient être majeures, en mesure de comprendre les implications principales de la participation à l'étude, ne pas déménager en dehors de la métropole au cours des trois années suivant l'inclusion, et avoir donné naissance à un enfant vivant, non né sous X, à partir de 33 semaines d'aménorrhées et issu, au plus, d'une grossesse gémellaire ;
- avoir accouché dans l'une des 211 maternités sollicitées pour le recueil biologique dans Elfe. Ces maternités ont été sélectionnées après exclusion de celles pratiquant moins de 500 accouchements par an, participant au réseau français de sang placentaire (RFSP) et situées à plus de 150 km d'une biothèque de l'EFS. Ces exclusions, spécifiques de la collecte biologique dans Elfe, ont été décidées en raison des contraintes de nature logistique et budgétaire (réalisation de transports bi-quotidiens des échantillons en moins de 3 heures, etc.) ;
- avoir fait l'objet d'au moins un prélèvement biologique en maternité en quantité suffisante pour permettre le dosage d'au moins un polluant chimique environnemental étudié.

Compte tenu du coût des analyses biologiques et de la quantité limitée de matrice urinaire disponible, le dosage de l'ensemble des biomarqueurs étudiés n'a pas été réalisé chez l'ensemble des femmes enceintes ayant fait l'objet de prélèvements biologiques. Il a été nécessaire d'effectuer une sélection de plusieurs sous-échantillons de femmes enceintes parmi celles qui avaient accepté de participer au volet biologique de la cohorte Elfe. Le tirage au sort n'a pas été réalisé sur l'ensemble de ces femmes enceintes, mais parmi celles qui disposaient d'une quantité de matrice biologique suffisante pour permettre à la fois d'analyser au moins un biomarqueur ou une famille de biomarqueurs, et de conserver 50 % du volume disponible en biothèque en vue d'études ultérieures. À l'issue de ces tirages au sort, les femmes enceintes sélectionnées pour le volet périnatal n'étaient pas les mêmes pour l'ensemble des échantillons. Des analyses comparatives des caractéristiques des femmes enceintes sélectionnées dans chaque sous-échantillon et les autres femmes enceintes de l'étude Elfe ont été réalisées (cf. annexe 2).

Les femmes enceintes sélectionnées pour le volet périnatal pouvaient avoir accepté de participer au volet biologique de Elfe mais elles n'acceptaient pas nécessairement de poursuivre leur participation à la cohorte Elfe.

2.3 Recueil des données concernant les caractéristiques des femmes enceintes

En maternité, une fiche contact (noms, prénoms et coordonnées de la mère et de deux personnes « relais ») était tout d'abord renseignée. Un questionnaire en face-à-face était également administré à la mère afin de recueillir ses paramètres anthropométriques, ainsi que des informations sur sa consommation de tabac et d'alcool, et sur la situation sociodémographique et professionnelle du foyer. La mère remplissait par ailleurs un auto-questionnaire, portant sur ses habitudes alimentaires, ses usages de cosmétiques et de produits ménagers, son activité physique et ses loisirs au cours de la grossesse. Enfin, des données étaient relevées par une sage-femme dans les dossiers médicaux, concernant les pathologies antérieures de la mère, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement ainsi que les paramètres anthropométriques du nouveau-né.

Deux mois après la naissance, un questionnaire était adressé par téléphone aux parents, afin de recueillir des informations sur le logement, le poste de travail, les revenus du ménage, les conditions de vie, les transports, les loisirs et l'utilisation domestique de pesticides.

2.4 Échantillons biologiques

2.4.1 Collecte des échantillons biologiques

Les échantillons biologiques utilisés pour le dosage des polluants organiques étaient collectés par les sages-femmes, directement lors de l'admission en maternité (urine et sang maternels). Un volume de 200 mL d'urine était souhaité. Afin de limiter le risque de contamination des prélèvements urinaires par les dispositifs médicaux susceptibles de contenir des phtalates ou du BPA, le protocole de collecte prévoyait un recueil des urines par miction directe uniquement et avant toute pose de perfusion ou de sonde urinaire [2]. Le sang veineux était recueilli par voie d'abord et était conditionné en deux tubes secs de 10 mL et 20 mL. Les prélèvements biologiques étaient recueillis dans des flacons en polypropylène de haute densité qui sont habituellement utilisés dans les études de biosurveillance pour limiter les risques de contamination et d'adsorption (cas du BPA ou des phtalates, notamment) [3, 4].

2.4.2 Aliquotage et mise en biothèques

Les échantillons biologiques étaient conservés au frais (+ 4°C) en maternité, puis transportés en camion réfrigéré, vers le centre de l'EFS le plus proche, pour être aliquotés et congelés. Le transport des échantillons de la maternité vers l'EFS, était organisé deux fois par jour et ne dépassait pas 3 heures. Ainsi, le délai entre le prélèvement et l'aliquotage des échantillons, n'excédait pas 36 heures. Dans les centres de traitement EFS, les flacons urinaires étaient aliquotés de façon aléatoire, en un maximum de 4 cryotubes de 10 mL et 10 cryotubes de 2 mL, en fonction du volume disponible par sujet. Après centrifugation, le sérum obtenu à partir du tube sec de 20 mL était aliquoté, en fonction du volume disponible, en quatre ou cinq cryotubes en polypropylène de 2 mL. Les cryotubes étaient ensuite étiquetés et placés dans des cryoboîtes également étiquetées. Les échantillons étaient transportés congelés vers les trois centres de stockage en charge de la biothèque Elfe. Les prélèvements étaient conservés en biothèques à - 80°C.

Parallèlement, des échantillons témoins ont été constitués à partir d'eau d'Evian®, afin de s'assurer de l'absence de relargage de phtalates et de BPA potentiellement contenus dans les cryotubes.

2.4.3 Réaliquotage des échantillons d'urine

Une étape de réaliquotage a été mise en œuvre par l'EFS afin de mettre à disposition des laboratoires, le volume de matrice strictement nécessaire à la réalisation des analyses de certains biomarqueurs (créatinine et pyréthriinoïdes). Cette étape, incluant notamment des phases de décongélation, de reconditionnement (changement de tube), de génération de nouveaux numéros d'identification des cryotubes et de recongélation, a été considérée comme sensible. Il existait un risque potentiel de contamination externe lors des manipulations des échantillons, voire de dégradation au cours des opérations de décongélation et recongélation des échantillons. Il existait également un risque, encore mal connu de pertes par volatilisation de substances ; celui-ci a néanmoins été considéré comme négligeable, aucune substance volatile (comme des solvants par exemple) n'étant dosée dans le cadre du volet périnatal. Quant au risque d'adsorption, il n'a pas été considéré de façon spécifique. Il a été traité de façon plus générale comme un risque de dégradation des échantillons en limitant le nombre de manipulations des échantillons.

Des précautions ont ainsi été prises dans le choix des échantillons à réaliquoter afin d'éviter les manipulations d'échantillons destinés aux dosages des polluants jugés les plus sensibles aux éventuelles contaminations externes et dégradations : phtalates, BPA et pesticides (hors pyréthriinoïdes).

Le protocole de réaliquotage a été défini en se fondant sur les principes généraux suivants :

- limiter le nombre de manipulations lors du reconditionnement des échantillons. Pour cela, un mode opératoire a été défini spécifiquement pour chaque tube réaliquoté ;
- minimiser le nombre total de tubes par sujet mis à disposition pour chaque dosage de biomarqueurs afin de limiter les risques de perte de matrice sur les parois des tubes lors de l'extraction des matrices par les laboratoires.

Les procédures d'assurance qualité et de traçabilité de l'ensemble des consommables et matériels utilisés lors des manipulations ont été spécifiquement définies et détaillées dans les procédures de réaliquotage. Les opérations de réaliquotage entraînant pour un même individu la génération d'identifiants secondaires ou tertiaires des tubes qui le concernent, la filiation entre les numéros d'identification a par ailleurs été testée et validée lors d'une phase test avant son application pour l'ensemble des échantillons.

Le bon déroulement des opérations de réaliquotage et l'absence de contamination externe lors des opérations de réaliquotage ont été vérifiés *a posteriori*. Pour ce faire, des échantillons témoins d'eau d'Evian® ont été constitués *de novo*, puis, après congélation, une part a subi une étape de réaliquotage tandis que l'autre part a servi d'échantillons témoins non réaliquotés. L'absence de détection des polluants dosés à la fois dans les échantillons témoins réaliquotés (54 échantillons par biomarqueur) et non réaliquotés (9 échantillons par biomarqueur) a permis de s'assurer de l'absence de contamination externe lors des opérations de réaliquotage.

2.4.4 Transport vers les laboratoires de dosage des biomarqueurs

Les échantillons d'urine et de sérum, conditionnés en cryotubes de 2 mL et 10 mL, ont été transportés congelés entre -80°C et -60°C des trois biothèques de l'EFS en charge du stockage de ces échantillons vers les laboratoires de dosages Chemtox, situé à Illkirch (France), Labocea, situé à Plouzané (France), le laboratoire d'étude des résidus et contaminants dans les aliments (Laberca), situé à Nantes (France) et le laboratoire d'analyse

du Centre de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), situé au Québec (Canada).

Ces échantillons étaient emballés dans des emballages secondaires (cryoboîtes), étiquetés et enregistrés par les biothèques, puis placés dans des emballages externes contenant de la carboglace, conformément à la réglementation en vigueur concernant le transport d'échantillons biologiques, en particulier les instructions de la réglementation IATA PI650/UN3373 (produits biologiques) et PI945/UN1845 (carboglace pour le transport aérien). L'emballage a été réalisé séparément pour chacun des laboratoires destinataires et pour chacun des types de dosage prévus. Les emballages externes possédaient un système de fermeture avec scellés et étaient étiquetés conformément aux spécifications données par les dispositions et les normes d'étiquetage (IATA/ADR/Bonnes pratiques de transport du 24/04/02). La température était contrôlée en permanence par des sondes d'enregistrement automatique, qualifiées et validées, placées dans chaque container de transport. Les courbes de température étaient éditées en format informatique standard au moment de la livraison des échantillons au laboratoire et transmises immédiatement à Santé publique France. Par ailleurs, le contrôle qualitatif de présence de résidus de carboglace au moment de la livraison permettait également de s'assurer du respect des conditions de température lors du transport. Ces contrôles ont permis de s'assurer du maintien de tous les échantillons biologiques à une température comprise entre -80°C et -60°C, tout au long du transport. La traçabilité et la transmission des informations étaient assurées par un bon d'expédition, précisant le nombre total de cryoboîtes faisant l'objet du transfert, ainsi que leurs numéros d'identification, et par une fiche de traçabilité indiquant les dates et heures d'enlèvement, de livraison, les conditions de température, etc.

2.4.5 Délais de conservation

Les échantillons étaient conservés à l'abri de la lumière, à -80°C en biothèques et à -20°C dans les laboratoires en charge des dosages. Les délais entre la collecte des échantillons et la réalisation des dosages biologiques étaient en moyenne de :

- 1 132 jours pour les phtalates (min = 1 023 jours ; max = 1 268 jours) ;
- 1 099 jours pour les retardateurs de flamme bromés et composés perfluorés (min = 1 035 jours ; max = 1 203 jours) ;
- 890 jours pour les pesticides organochlorés (min = 755 jours ; max = 1 059 jours) ;
- 886 jours pour les pyréthriinoïdes (min = 778 jours ; max = 1 001 jours) ;
- 877 jours pour le BPA (min = 681 jours ; max = 1 079 jours) ;
- 858 jours pour les dioxines, furanes, PCB (min = 783 jours ; max = 946 jours) ;
- 852 jours pour les pesticides organophosphorés et herbicides (atrazine, glyphosate, propoxur) (min = 664 jours ; max = 1 021 jours) ;

Ces délais comprenaient :

- la durée de stockage en biothèques à - 80°C, entre la mise en congélation et l'envoi des échantillons vers les laboratoires de dosage. Ce délai était d'environ 600 jours pour l'ensemble des échantillons, à l'exception des échantillons de sérum destinés aux dosages des retardateurs de flamme bromés et des composés perfluorés (714 jours) ;
- et la durée de stockage au laboratoire à - 20°C, entre la réception des échantillons et la réalisation du dosage. Ce délai était compris entre 141 jours (dosage du BPA) et 598 jours (dosages des phtalates).

2.5 Dosages des polluants organiques

Les dosages des polluants organiques ont été réalisés par des laboratoires sélectionnés par appel d'offres selon des critères de qualité et de performances analytiques définis par Santé publique France (limite de quantification, précision des résultats de dosage, etc.). Les laboratoires sélectionnés étaient le laboratoire Laboceca de Plouzané (France), le laboratoire d'étude des résidus et contaminants dans les aliments (LABERCA) de Nantes (France) et le laboratoire d'analyse du Centre de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (Canada). Les résultats de dosage transmis par les laboratoires ont été validés métrologiquement par Santé publique France afin de garantir la qualité scientifique des données produites. Les méthodes de dosage et les contrôles qualité décrits ci-après sont issus des éléments transmis par les laboratoires ayant réalisé les analyses. Ainsi, les données présentées peuvent être inhomogènes en fonction des biomarqueurs.

2.5.1 Dosage de la créatinine

Le dosage de la créatinine urinaire a été réalisé par le laboratoire ChemTox. Il nécessitait un volume de 0,5 mL d'urine et était réalisé par spectrophotométrie selon la méthode de Jaffé qui consiste à mesurer l'intensité de la coloration du complexe rouge-orangé formé par la créatinine et l'acide picrique en milieu basique [5]. La mesure était effectuée en cinétique : la vitesse de formation de la coloration étant proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. La limite de détection de la créatinine était de 0,05 g/L et la limite de quantification était de 0,1 g/L d'urine.

Le principal inconvénient de cette méthode est son manque de spécificité (jusqu'à 20 % pour des évaluations dans le sérum ou le plasma) lié à la présence de substances chromogènes autres que la créatinine) [6, 7]. Cette méthode a été néanmoins retenue pour le dosage de la créatinine dans les urines comme cela est recommandé par le groupe Cophes (COnsortium to Perform Human biomonitoring on a European Scale). Le choix de cette méthode permet ainsi d'assurer l'homogénéité des résultats d'analyse du volet périnatal avec ceux des autres études européennes de biosurveillance.

Plusieurs études ont montré que la concentration en créatinine n'était pas l'indicateur le plus pertinent pour considérer la dilution urinaire chez les femmes enceintes [8], du fait notamment de l'augmentation de la filtration glomérulaire au cours de la grossesse [9]. Ainsi, il a été décidé de ne pas exclure les femmes enceintes présentant des concentrations en créatinine inférieures à 0,3 g/L ou supérieures à 3 g/L, valeurs seuils pouvant refléter une altération des mécanismes d'élimination rénale en population générale et professionnelle [10]. Les résultats de dosage des biomarqueurs urinaires sont à la fois présentés en µg/L et en µg/g de créatinine.

2.5.2 Dosage des lipides sériques

Afin de tenir compte de l'adiposité de l'individu pour lequel le dosage des biomarqueurs sériques a été réalisé, les résultats de dosage ont été ajustés sur les lipides sériques. Le dosage des lipides sériques était réalisé par le Laberca, sur une fraction de l'échantillon de sérum transmis pour le dosage des polluants organiques persistants (environ 1 mL). L'analyse concernait les quatre paramètres lipidiques permettant le calcul des lipides totaux (TL) : cholestérol total (TC), cholestérol non-estérifié (FC), triglycérides (TG) et phospholipides (PL). Le dosage des lipides était réalisé par méthode enzymatique, conformément au protocole présenté dans la publication de Akins et coll. [11].

Les lipides totaux ont été calculés selon l'équation : $TL = 1,677*(TC-FC) + FC + TG + PL$ [11]. Cette équation permet de considérer l'ensemble des paramètres du bilan lipidique susceptibles d'être modifiés de façon significative chez la femme enceinte. Une hyperlipidémie

globale existe et les concentrations en lipides totaux, cholestérol total, triglycérides, cholestérol libre et phospholipides sont augmentées au cours de la grossesse. La concentration en triglycérides peut être multipliée par un facteur compris entre 2 et 4 tandis que les concentrations en cholestérol total et phospholipides augmentent généralement de 25 % [12, 13]. Par ailleurs, en cas de prééclampsie¹², une modification du rapport cholestérol/phospholipides peut être observée [14]. C'est pour ces raisons que le calcul des lipides totaux chez la femme enceinte doit être basé sur l'ensemble des paramètres du bilan lipidique et non sur une estimation de ces paramètres.

2.5.3 Dosage du bisphénol A

Le dosage du BPA libre et total a été réalisé par le laboratoire Labocea. Il nécessitait un volume de 10 mL d'urine et était effectué par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire couplée à un spectromètre de masse en tandem (GC-MS-MS). La préparation des extraits destinés au dosage du BPA total nécessitait une hydrolyse enzymatique avant extraction en milieu acide. Une extraction simple en milieu acide était appliquée pour les extraits destinés au dosage du BPA libre. Le BPA D4 suivi par trois fragments ($m/z=217, 232, 274$) était utilisé comme standard interne. L'étalonnage était réalisé sur cinq points de concentration allant de 0,33 à 71 $\mu\text{g/L}$ de BPA total. Le laboratoire utilisait des matériaux de référence de BPA (A2S, pureté : 99 % et Dr Ehrenstofer, pureté 98,5 %) pour vérifier la justesse. La LOD était de 0,1 $\mu\text{g/L}$ et la LOQ de 0,3 $\mu\text{g/L}$, à la fois pour le BPA libre et le BPA total. La répétabilité et l'incertitude de mesure, calculées selon les modalités Cofrac, étaient respectivement égales à 5,9 % et 22 % au niveau de concentration de 4,5 $\mu\text{g/L}$ de BPA total.

Une dizaine d'échantillons témoins, constitués d'eau d'Evian[®], ont fait l'objet d'un dosage de BPA libre réalisé dans les mêmes conditions analytiques que celles appliquées par le laboratoire de dosage, pour les échantillons d'urine. Aucun de ces échantillons témoins ne présentait de concentration en BPA libre à un niveau quantifiable, démontrant ainsi l'absence de contamination externe au moment de l'aliquotage des échantillons et de relargage du BPA potentiellement contenu dans les tubes en polypropylène.

2.5.4 Dosage des phtalates

Le dosage des phtalates et des métabolites a été réalisé par le laboratoire Labocea. Il nécessitait un volume de 10 mL d'urine. Après hydrolyse enzymatique, le dosage des métabolites de phtalates (MnBP, MiBP, MEOHP, MEHHP, MECPP, MEP, MOiNP, MHiNP et MCIOP) et du DiBP, DnBP et DEP était effectué par chromatographie liquide ultra performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (UPLC/MSMS). Le DEP deutéré (DEP-D4) et le MBzPdeutééré (MBzP-D4) étaient utilisés comme standards internes et introduits en début d'analyse. Le dosage du DEHP, DiNP et BBzP était effectué par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (GC-MS). Le DEHP deutéré (DEHP-D4) était utilisé comme standard interne. L'étalonnage était réalisé sur un niveau blanc et cinq points de concentration. Le laboratoire utilisait des matériaux de référence (A2S, Dr Ehrenstofer, Accustandard, TRC) pour vérifier la justesse. Les LOD, LOQ et répétabilité, calculée selon les modalités Cofrac, sont présentées dans le tableau 3.

Une dizaine d'échantillons témoins, constitués d'eau d'Evian[®], ont fait l'objet d'un dosage de phtalates et des métabolites, réalisé dans les mêmes conditions analytiques que celles appliquées par le laboratoire de dosage pour les échantillons d'urine. Aucun de ces échantillons témoins ne présentait de concentration en métabolites de phtalates à un niveau détectable. Néanmoins, les substances mères, en particulier le DEP, le DEHP et le DiNP, étaient régulièrement détectés dans ces échantillons témoins, laissant supposer l'existence d'une contamination externe potentiellement liée au matériel utilisé lors de la collecte, de

¹² Complication rénale associée à une hypertension artérielle

l'aliquotage ou du dosage des échantillons. Ce constat confirme la difficulté à analyser les composés parents des phtalates et la pertinence à analyser et interpréter les concentrations urinaires des métabolites de phtalates pour estimer l'exposition aux phtalates.

I TABLEAU 3 I

LOD, LOQ et répétabilité atteintes pour le dosage des phtalates (calcul selon les modalités Cofrac)

Biomarqueurs	LOD (µg/L)	LOQ (µg/L)	Valeur cible (µg/L)			Répétabilité (%)		
			Niveau LOQ	Niveau moyen	Niveau haut	Niveau LOQ	Niveau moyen	Niveau haut
Substances mères								
DnBP	0,17	0,50	1,5	5,0	80	11,6	13,4	10,2
DIBP	0,33	1,00	3,0	10,0	150,0	9,9	13,5	9,6
BBzP	0,07	0,20	0,7	2,2	39,0	11,1	7,8	4,3
DEHP	0,17	0,50	1,6	5,0	90,0	6,6	7,5	5,0
DEP	0,33	1,00	3,0	10,0	150,0	13,5	15,3	8,0
DiNP	0,67	2,00	6,4	20,0	355,0	15,8	13,1	17,0
Métabolites								
MnBP	0,17	0,50	3,2	20,0	380,0	10,5	10,8	5,9
MiBP	0,13	0,40	2,5	15,0	300,0	5,3	9,0	10,5
MBzP	0,10	0,30	1,9	10,0	225,0	9,3	8,1	9,8
MEHP	0,23	0,70	4,5	30,0	530,0	11,2	11,6	5,8
MEHHP	0,17	0,50	3,2	20,0	380,0	8,7	9,3	5,1
MEOHP	0,17	0,50	3,2	20,0	380,0	11,1	10,9	7,7
MECPP	0,17	0,50	3,2	20,0	380,0	9,0	9,3	6,4
MEP	0,17	0,50	3,2	20,0	380,0	9,9	10,3	5,3
MOiNP	0,23	0,70	gamme du MEOHP	8,7	9,3	5,1	ND*	ND
MHiNP	0,23	0,70		11,1	10,9	7,7	ND	ND
MCiOP	0,23	0,70		9,0	9,3	6,4	ND	ND

*ND : non disponible

2.5.5 Dosage des pesticides

Le dosage des métabolites de pyréthriinoïdes a été réalisé par le laboratoire d'analyse du Centre de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Il nécessitait un volume de 5,5 mL d'urine, conditionné en trois tubes de 2 mL ou un tube de 10 mL. Il était effectué par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire couplée à un spectromètre de masse (GC-MS). La préparation des extraits nécessitait une hydrolyse enzymatique à 37°C avant extraction en milieu acide. Les cinq métabolites recherchés, marqués au C¹³, étaient utilisés comme standards internes. L'étalonnage était réalisé sur cinq points de concentration allant de 0,01 à 5 µg/L pour le cis et le trans-DCCA, et de 0,02 à 10 µg/L pour le cis-DBCA, le 3-PBA et le 4-F-3-PBA. Le laboratoire utilisait des matériaux de référence MRNC, ClinChek urine Level 11 (1/5) pour vérifier la justesse. La constitution des tubes de 5,5 mL d'urine à destination du dosage des pyréthriinoïdes a nécessité un réaliquotage des échantillons disponibles en biothèques (2 ou 10 mL). L'analyse des résultats de dosages des échantillons témoins du réaliquotage, constitués de novo en biothèques, n'a pas mis en évidence de contamination externe lors de ces opérations de réaliquotage.

Le dosage des autres biomarqueurs de pesticides a été réalisé par le laboratoire Labocea. Il nécessitait un volume maximal de 10 mL d'urine, conditionné en un tube ou cinq tubes de 2 mL. Il était effectué :

- pour les chlorophénols, par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (GC-MS), sur un volume de 5 mL (pentachlorophénol C¹³ (m/z=271,8 ; 269,8 ; 273,8) et 4 n-nonylphénol D8 (m/z=228,2 ; 113,1) utilisés comme standards internes) ;
- pour le glyphosate et l'acide aminométhylphosphonique (AMPA), par chromatographie en phase liquide ultra performance couplée à un spectromètre de masse en tandem (UPLC-MSMS), sur un volume de 1 mL (glyphosate 2C¹³N¹⁵ utilisé comme standard interne) ;
- pour les autres pesticides (atrazine, propoxur avec leurs métabolites et métabolites d'organophosphorés), par chromatographie liquide ultra performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (SPE UPLC/MSMS), sur un volume de 2 mL (atrazine D5 et di-n-butylphosphate utilisés comme standard interne).

L'étalonnage était réalisé sur cinq points de concentration. Les matériaux de référence utilisés provenaient des fournisseurs suivants : A2S, Cerilliant, Dr Ehrenstorfer, AccuStandard, TRC, CDN isotopes, Cluzeau, CIL. La matrice utilisée pour les gammes et contrôles qualité était de type Surine (urine synthétique), de DYNA-TEK.

I TABLEAU 4 I

LOD, LOQ et répétabilité atteintes pour le dosage des pesticides (calcul selon les modalités Cofrac)

Biomarqueurs	LOD (ng/L)	LOQ (ng/L)	Niveau LOQ	Répétabilité (%)	
				Niveau moyen	Niveau haut
Triazines					
Atrazine	10,0	50,0	3,0	3,6	2,2
Atrazine mercapturate	5,0	20,0	10,0	8,2	11,0
Atrazine déséthyl	1,0	3,0	3,3	9,9	11,7
Atrazine désisopropyl	200,0	500,0	6,7	6,0	6,4
Atrazine déséthyl-désisopropyl	140,0	500,0	8,8	5,8	13,6
Atrazine hydroxy	5,0	20,0	9,0	5,0	5,2
Atrazine hydroxy-déséthyl	90,0	30,0	9,1	10,4	9,7
Atrazine hydroxy-désisopropyl	40,0	100,0	5,0	7,5	5,0
Atrazine hydroxy-déséthyl- désisopropyl	70,0	200,0	4,6	5,6	10,0
Phosphonoglycines					
Glyphosate	15,0	50,0	26,2	11,0	15,5
AMPA	15,0	50,0	17,1	10,5	13,2
Carbamates					
Propoxur	20,0	50,0	4,2	9,9	3,8
2-IPP	20,0	50,0	7,2	3,8	8,2
Chlorophénols					
4-MCP	50,0	150,0	7,8	4,9	11,3
2,4-DCP	50,0	150,0	3,2	6,0	2,9
2,5-DCP	50,0	150,0	3,3	4,4	2,8
2,4,5-TCP	50,0	150,0	3,0	5,4	6,3
2,4,6-TCP	50,0	150,0	5,8	6,5	5,1
PCP	50,0	150,0	9,7	4,7	4,1
Métabolites d'organophosphorés (dialkylphosphates)					
DMP	60,0	200,0	2,5	7,5	7,2
DMTP	200,0	600,0	7,4	6,8	11,9
DMDTP	100,0	400,0	8,1	5,7	9,1
DEP	200,0	600,0	8,4	7,0	5,7
DETP	200,0	600,0	1,8	2,3	2,1
DEDTP	5,0	20,0	8,5	8,4	4,2
Métabolites de pyréthrinoïdes					
3-PBA	4,0	14,0		3,5	
4-F-3-PBA	5,0	15,0		4,9	
cis-DBCA	5,0	16,0	ND*	4,0	ND*
cis-DCCA	3,0	11,0		3,9	
trans-DCCA	6,0	19,0		4,9	

*ND : Non disponible

2.5.6 Dosages des dioxines, furanes et PCB

Le dosage des PCDD, PCDF et des PCB a été réalisé par le Laberca. Il nécessitait un volume de 9 mL de sérum. Il a été effectué par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse haute résolution (GC-HR-MS). Les ¹³C des PCDD/F et ¹³C des congénères 77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 189 des PCB ont été utilisés comme standards internes. Un blanc d'analyse et un échantillon de contrôle étaient analysés à chaque série de 10 échantillons. Les séries pour lesquelles les blancs étaient contaminés n'étaient pas validées pour le ou les congénère(s) concerné(s). Les contrôles qualité étaient préparés à partir de sérums américains et de sérum de veau fœtal. Les LOD et LOQ maximales atteintes pour chacun des congénères et la répétabilité (Cofrac) sont présentées dans le tableau 5.

I TABLEAU 5 I

LOD, LOQ et répétabilité (valeur cible) atteintes pour les dosages des PCDD/F et PCB

Famille / Congénère	LOD		LOQ		Répétabilité (%)		
	(pg/L)	(pg/g lip)	(pg/L)	(pg/g lip)	Niveau bas (21 pg/L)	Niveau moyen (132 pg/L)	Niveau haut (274 pg/L)
Dioxines							
2, 3, 7, 8 TCDD	3,36	0,337	10,1	1,01			
1, 2, 3, 7, 8 PCDD	4,42	0,542	13,3	1,63			
1, 2, 3, 4, 7, 8 HxCDD	4,58	0,554	13,7	1,66			
1, 2, 3, 6, 7, 8 HxCDD	4,71	0,569	14,1	1,71			
1, 2, 3, 7, 8, 9 HxCDD	5,41	0,615	16,2	1,85			
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 HpCDD	5,25	0,590	15,8	1,77			
OctaCDD (OCDD)	16,0	1,93	48,0	5,78			
Furanes							
2, 3, 7, 8 TCDF	2,65	0,315	7,94	0,945	20,4 %	15 %	17,7 %
1, 2, 3, 7, 8 PCDF	3,21	0,346	9,64	1,04			
2, 3, 4, 7, 8 PCDF	2,93	0,346	8,80	1,04			
1, 2, 3, 4, 7, 8 HxCDF	3,48	0,418	10,5	1,25			
1, 2, 3, 6, 7, 8 HxCDF	3,32	0,381	9,96	1,14			
1, 2, 3, 7, 8, 9 HxCDF	3,90	0,468	11,7	1,40			
2, 3, 4, 6, 7, 8 HxCDF	3,57	0,485	10,7	1,46			
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 HpCDF	8,26	0,605	24,8	1,82			
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9 HpCDF	5,03	0,502	15,1	1,51			
OctaCDF (OCDF)	11,6	1,23	34,8	3,70			
PCB dioxin-like							
PCB 77	34,5	3,99	104	12,0			
PCB 81	34,2	3,96	103	11,9			
PCB 105	256	25,9	767	77,6			
PCB 114	181	23,4	544	70,1	21,1 %	14,4 %	14,3 %
PCB 118	172	21,6	516	64,9			
PCB 123	175	22,0	526	66,1			
PCB 126	34,3	3,85	103	11,5			
PCB 156	240	26,9	721	80,6			
PCB 157	226	29,1	677	87,3			
PCB 167	220	28,3	659	84,8			
PCB 169	43,0	4,05	129	12,2	21,1 %	14,4 %	14,3 %
PCB 189	385	45,4	1 156	136			
PCB non dioxin-like					ND*	497 ng/g lip	788 ng/g lip
PCB 28	141	17,8	424	53,3			
PCB 52	129	16,8	387	50,3			
PCB 101	212	24,5	635	73,5	ND*	14,9 %	15,7 %
PCB 138	294	38,9	883	117			
PCB 153	283	34,5	849	104			
PCB 180	418	55,3	1 253	166			

*ND : Non disponible

2.5.7 Dosages des retardateurs de flamme bromés

Le dosage des retardateurs de flamme bromés (RFB) a été réalisé par le Laberca. Il nécessitait un volume de 7,5 mL de sérum. Le dosage des polybromodiphényl éthers (PBDE) et polybromobiphényles (PBB) a été effectué par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse haute résolution (GC-HR-MS). Le dosage du 1,2,5,6,9,10 hexabromocyclododécane (HBCD) a été réalisé par chromatographie liquide ultra performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC/MSMS). Les ¹³C des congénères 28, 47, 99, 153, 154, 183 et 209 des PBDE, du PBB 153 et des α, β, γ-HBCD ont été utilisés comme standards internes. Les étalonnages ont été réalisés sur cinq points de concentration compris entre le niveau de la LOQ et un niveau haut de concentration. Un blanc d'analyse et un échantillon de contrôle étaient analysés à chaque série de 10 échantillons. Les matériaux de référence utilisés provenaient du fournisseur LGC Standard. Les LOD et LOQ atteintes étaient spécifiques à chaque congénère. Les LOD et LOQ maximales pour chacun des congénères recherchés et la répétabilité (calcul Cofrac) sont présentées dans le tableau 6. Une dizaine d'échantillons témoins, constitués d'eau d'Evian®, ont fait l'objet d'un dosage de RFB réalisé dans les mêmes conditions analytiques que celles appliquées par le laboratoire de dosage pour les échantillons de sérum. Aucun de ces échantillons témoins ne présentait de concentration en RFB à un niveau quantifiable, démontrant ainsi l'absence de contamination externe.

I TABLEAU 6 I

LOD, LOQ et répétabilité (valeur cible) atteintes pour les dosages des RFB

Famille / Congénère	LOD		LOQ		Répétabilité (%)		
	(ng/L)	(ng/g lip)	(ng/L)	(ng/g lip)	Niveau bas (7,6 ng/g lip)	Niveau moyen (17,8 ng/g lip)	Niveau haut (208 ng/g lip)
PBDE							
Tri-BDE 17	0,14	0,014	0,42	0,042			
Tri-BDE 28	0,14	0,014	0,42	0,042			
Tetra-BDE 47	0,11	0,016	0,33	0,048	17,7 %	18,4 %	15,0 %
Tetra-BDE 66	0,17	0,028	0,51	0,084			
Penta-BDE 85	0,3	0,045	0,9	0,135			
Penta-BDE 99	0,19	0,029	0,57	0,087			
Penta-BDE 100	0,16	0,023	0,48	0,069			
Hexa-BDE 153	0,37	0,048	1,11	0,144	17,7 %	18,4 %	15,0 %
Hexa-BDE 154	0,34	0,045	1,02	0,135			
Hepta-BDE 183	0,87	0,074	2,61	0,222			
Deca-BDE 209	2,72	0,334	8,16	1,002			
PBB					(0,9 ng/g lip)	(1,2 ng/g lip)	(2,3 ng/g lip)
PBB 153	1,75	0,191	5,25	0,573	27,8 %	15,4 %	17,6 %
HBCD						(1,9 ng/g lip)	
α-HBCD	2	0,208	6,00	0,624			
β-HBCD	1	0,096	3,00	0,288	ND*	21 %	ND
γ-HBCD	2	0,186	6,00	0,558			

*ND : Non disponible

2.5.8 Dosages des composés perfluorés

Le dosage des composés perfluorés (PFC) a été réalisé par le Laberca. Il nécessitait un volume de 0,5 mL de sérum et était effectué par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse haute résolution (LC-HR-MS). Les PFBA ¹³C₄, PFOA ¹³C₄, PFNA ¹³C₉, PFDA ¹³C₂, PFUdA ¹³C₇, PFD_oA ¹³C₂, PFHxS ¹⁸O₂, PFOS ¹³C₄, FOSA ¹³C₈, PFOSi ¹³C₄ ont été utilisés comme standards internes. Les étalonnages ont été réalisés sur cinq points de concentration s'étendant entre 0 et 25 µg/L de sérum. Un blanc d'analyse et un échantillon de contrôle étaient analysés à chaque série de 10 échantillons. Le laboratoire utilisait des matériaux de référence MIX PCF provenant du fournisseur BCP Instruments. Les LOD et LOQ

atteintes étaient spécifiques à chaque congénère. Les LOD et LOQ maximales pour chacun des congénères recherchés sont présentées dans le tableau 7, ainsi que la répétabilité calculée selon les modalités Cofrac. Une dizaine d'échantillons témoins, constitués d'eau d'Evian®, ont fait l'objet d'un dosage de PFC réalisé dans les mêmes conditions analytiques que celles appliquées par le laboratoire de dosage pour les échantillons de sérum. Aucun de ces échantillons témoins ne présentait de concentration en PFC à un niveau quantifiable, démontrant ainsi l'absence de contamination externe tout au long du processus de recueil, d'aliquotage et de dosage.

I TABLEAU 7 I

LOD, LOQ et répétabilité atteintes pour les dosages des PFC

Famille / Biomarqueurs	LOD (µg/L)	LOQ (µg/L)	Répétabilité à niveau LOQ (%)
Acides perfluorocarboxyliques			
PFBA	0,2	0,6	7,7
PFPA	0,1	0,3	9,4
PFHxA	0,1	0,3	6,2
PFHpA	0,08	0,24	4,9
PFOA	0,05	0,15	8,0
PFNA	0,05	0,15	8,4
PFDA	0,07	0,21	13,8
PFUnA	0,06	0,18	7,0
PFDoA	0,1	0,3	22,0
Perfluorosulfonates			
PFBS	0,1	0,3	9,1
PFHxS	0,05	0,15	6,6
PFHpS	0,07	0,21	6,3
PFOS	0,05	0,15	7,0
PFDS	0,1	0,3	4,2
Perfluorosulfamides			
Et-PFOSA-AcOH	0,1	0,3	6,6
Me-PFOSA-ACOH	0,1	0,3	10,6
PFOSA	0,1	0,3	8,9

2.6 Indicateurs d'exposition environnementale

2.6.1 Construction des indicateurs d'exposition liés aux usages et mode de vie

Pendant la grossesse, le mode de vie (alimentation, tabagisme, etc.) et certains usages (utilisations de pesticides, de cosmétiques, de produits ménagers, etc.) sont susceptibles d'influencer les niveaux d'imprégnation par les polluants organiques. Les déterminants des niveaux d'imprégnation ont été étudiés à partir des données recueillies à travers les questionnaires adressés aux mères dans le cadre de la cohorte Elfe. Ces données, recueillies par l'UM Elfe et livrées « brutes », ont été traitées par Santé publique France afin de construire des indicateurs d'exposition. Ceux-ci ont généralement été recodés en somme d'items constituant une source d'exposition commune aux polluants de l'environnement. Par exemple, un indicateur d'exposition au bisphénol A lié à la consommation d'aliments pré-emballés a été construit à partir de la somme des fréquences de consommation de plats pré-emballés et en conserve ; ou encore un indicateur d'exposition aux phtalates lié à l'utilisation de produits cosmétiques a été construit à partir de la somme des fréquences d'utilisation de parfum, de maquillage, de déodorant, de crème solaire, de lotions, d'huiles corporelles, de lait autobronzant et autres crèmes.

Les indicateurs d'exposition construits ont généralement été transformés en fréquences d'utilisation ou de consommation moyennes mensuelles. Pour cela, les fréquences déclarées ont été transformées de la manière suivante :

- Jamais → 0/mois
- Moins d'une fois par mois → 0,5 fois/mois
- Entre 1 et 3 fois par mois → 2 fois / mois (valeur médiane de l'intervalle)
- 1 fois par semaine → 4,3 fois/mois
- Entre 2 et 5 fois par semaine → 15 fois/mois (valeur médiane de l'intervalle)
- 1 fois par jour ou presque → 30,5 fois/mois
- Plusieurs fois par jour → 60 fois/mois

Pour les consommations d'eau du robinet¹³, d'eau embouteillée¹⁴ et de boissons sans alcool¹⁵, les variables relatives au type de verre et au type de tasse adopté étaient utilisées afin d'estimer la consommation mensuelle en litres.

Lorsque cela était possible, les fréquences de consommation ou d'utilisation ont été traitées comme des variables continues dans les modèles d'analyse multivariée. Cela concernait essentiellement les indicateurs d'exposition construits à partir de nombreux items : consommation de légumes¹⁶, de produits laitiers¹⁷ et de produits laitiers à base de crème¹⁸, utilisation de cosmétiques¹⁹ et de soins pour les cheveux²⁰.

Pour les autres variables, les indicateurs d'exposition ont été traités en tant que variable catégorielle. Généralement, le nombre de modalités de fréquence était réduit afin de disposer des effectifs suffisants dans chacune des classes. Les indicateurs d'exposition étudiés de cette façon dans le volet périnatal concernaient par exemple la consommation de poisson (1 item), d'aliments pré-emballés (3 items²¹) et d'aliments issus de l'agriculture biologique (1 item) et le temps consacré aux tâches ménagères (1 item).

L'interprétation de ces indicateurs, en particulier des indicateurs d'exposition alimentaires, nécessite de nombreuses précautions, du fait notamment du mode de recueil de ces données (en fréquences d'utilisation ou de consommation déclarées) et de l'absence d'informations relatives aux expositions au cours des heures précédant la réalisation des prélèvements biologiques, information d'importance dans le cas de biomarqueurs d'exposition à demi-vie courte (pesticides, BPA, phtalates). Ainsi, il n'est pas possible d'exclure un risque d'erreur dans l'estimation de l'exposition individuelle aux polluants de l'environnement étudiés, à partir des données issues des questionnaires [15, 16].

Ultérieurement à la construction des indicateurs d'expositions alimentaires dans le cadre du volet périnatal, les données issues de l'auto-questionnaire alimentaire de la cohorte Elfe ont fait l'objet d'une validation par un groupe de travail réunissant les équipes « alimentation » impliquées dans la cohorte. Cette validation a amené ce groupe de travail (GT) à faire des modifications de certaines fréquences de consommation « brutes » afin de limiter la surestimation liée au nombre d'items de certaines familles d'aliments. Les variables alimentaires concernées étaient : les légumes (crus et cuits), les féculents et céréales, la viande, le jambon et les œufs, le poisson, les plats cuisinés et les fruits ainsi que les

¹³ Somme des fréquences de consommation : eau du robinet pour la boisson et eau du robinet pour le café et le thé.

¹⁴ Somme des fréquences de consommation : eau en bouteille et eau en bonbonne.

¹⁵ Somme des fréquences de consommation : jus de fruits, sirop, soda, boisson light, boisson au soja.

¹⁶ Somme des fréquences de consommation : carottes (râpées et cuites), ail, oignon, courges, cornichons, autres crudités, melon, potiron, maïs, choux, endives, salades, soupe de légumes, fines herbes, herbes sèches, menthe, haricots verts, petits pois, poireaux, artichauts, champignons.

¹⁷ Somme des fréquences de consommation : lait demi-écrémé, lait écrémé, lait entier, crème fraîche, fromage blanc (40 % et 0 %), fromage de chèvre, gruyère (morceau et râpé), roquefort, autres fromages.

¹⁸ Somme des fréquences de consommation : crème fraîche, glaces, entremets.

¹⁹ Somme des fréquences d'utilisation de parfum, maquillage, déodorant, crème solaire, lotions, huiles corporelles, lait autobronzant, autres crèmes.

²⁰ Somme des fréquences d'utilisation de shampoing, après-shampoing, gel, autres produits pour les cheveux.

²¹ Somme des fréquences de consommation : plats pré-emballés, plats préparés, conserves.²² Coordonnées Lambert des mairies de chaque commune de France, disponibles dans les bases de données des contours administratifs de l'IGN.

consommations de boissons non alcoolisées et alcoolisées. Pour les variables étudiées dans le cadre du volet périnatal et pour lesquelles les fréquences de consommation déclarées ont été corrigées par le GT « alimentation » de Elfe, une comparaison entre les deux méthodes de traitement a été effectuée. Les détails de cette analyse sont présentés en annexe 1. Les résultats de cette analyse comparative ont montré qu'il existait des différences entre les estimations produites dans le volet périnatal et par le GT « alimentation » de Elfe. Dès lors que les différences identifiées étaient susceptibles d'avoir un impact sur les résultats des analyses multivariées conduites dans le volet périnatal, des analyses de sensibilité ont montré que les déterminants des niveaux d'imprégnation mis en évidence dans le volet périnatal n'étaient pas modifiés par l'utilisation des fréquences de consommation alimentaire corrigées par le GT « alimentation » de Elfe (cf. annexe 1). Au vu de ces éléments et des autres sources de biais potentielles sur ces variables (fréquences de consommation déclarées, pas d'information sur le mode de préparation des aliments, etc.) il a été décidé de conserver les indicateurs d'exposition alimentaire tels que construits dans le volet périnatal pour la recherche des déterminants de l'imprégnation par les polluants de l'environnement.

2.6.2 Construction des indicateurs géographiques d'exposition

Des indicateurs de la proximité du lieu de résidence de la mère pendant la grossesse à des cultures agricoles potentiellement exposantes aux pesticides étudiés, ont été construits.

Le lieu de résidence de la mère a été fixé au centre administratif de la commune de résidence²², renseignée via son code géographique dans l'enquête Elfe. Pour la construction de l'indicateur d'exposition environnementale, le périmètre d'exposition retenu correspondait à un cercle de 2 km de rayon autour du centre administratif de la commune de résidence.

Un premier indicateur d'exposition environnementale aux pesticides a été construit à partir des données du Registre parcellaire graphique (RPG) de 2010 qui répertorie les déclarations annuelles des exploitants souhaitant bénéficier des aides de la Politique agricole commune de l'Union européenne. Les cultures recensées dans le registre ont été regroupées en six catégories dans le cadre du volet périnatal de biosurveillance : céréales, oléagineux, maïs, cultures industrielles (pommes de terre et betteraves), vergers et vignes. Après traitement dans le SIG, l'indicateur d'exposition environnementale aux pesticides associé au lieu de résidence d'une mère Elfe, correspondait pour chaque catégorie de culture étudiée, à la surface agricole présente dans le périmètre d'exposition.

Un indicateur combiné complémentaire a également été développé, d'abord spécifiquement pour la viticulture, culture particulièrement consommatrice de produits phytosanitaires, puis pour l'ensemble des cultures : grandes cultures céréalières (blé, maïs, orge, etc.), cultures industrielles (pommes de terre et betteraves) et cultures de fruits (vergers, fruits à coques et fruits oléagineux). Cet indicateur combiné a été construit à partir des concordances qui existent entre les données issues du RPG, de la couche d'occupation du sol de CORINE Land Cover et du Recensement agricole²³. Cet indicateur, en combinant les différentes sources de données disponibles, s'affranchit autant que possible des éventuelles limites de chacune de ces sources de données et délimite les zones où la présence de cultures agricoles dans le périmètre d'exposition résidentielle de la mère Elfe est très fortement probable [17, 18]. Le périmètre d'exposition résidentielle des mères Elfe était ainsi caractérisé par des surfaces où l'indicateur était égal à 0 (quand aucune des sources de données ne renseignait la présence de cultures agricoles) ou 1 (quand au moins une des sources de données renseignait la présence de cultures agricoles).

²² Coordonnées Lambert des mairies de chaque commune de France, disponibles dans les bases de données des contours administratifs de l'IGN.

²³ Recensement réalisé en 2010 par le ministère en charge de l'Agriculture et qui concerne toutes les exploitations agricoles. Données disponibles sur le site de l'Agreste <http://www.agreste.agriculture.gouv.fr/recensement-agricole-2010>

2.6.3 Gestion des incohérences et des valeurs aberrantes

2.6.3.1 Incohérences

Certaines données d'exposition pouvaient être documentées via plusieurs variables renseignées dans les questionnaires. Or, pour certains sujets, les réponses données ne concordaient pas lors du recodage pour la construction des indicateurs d'exposition. Pour partie, cela pouvait s'expliquer par le fait que certaines modalités de réponse ne se recoupaient pas (consommation d'alcool, de poisson, etc.) ou par le fait que l'information était recueillie à la fois auprès de la mère et du père de l'enfant suivi dans la cohorte Elfe (caractéristiques du logement, salaires du foyer, utilisation de pesticides, etc.). Lorsque cela était possible, un contrôle supplémentaire a été réalisé avec des variables complémentaires, telles que la situation maritale, la cohabitation des parents dans le logement de l'enfant, les modifications du comportement alimentaire de la mère pendant la grossesse, etc.

2.6.3.2 Valeurs aberrantes

Certaines données d'exposition semblaient aberrantes. Cela pouvait s'expliquer en partie par une surestimation des consommations et des utilisations liée au nombre d'items sommés pour certains indicateurs d'exposition, en particulier pour les légumes (11 items). Pour les sujets concernés par une déclaration apparemment aberrante, il a été vérifié si les réponses aux autres questions pouvaient refléter une incompréhension complète du questionnaire. Les cas échéant, ces données étaient traitées comme des valeurs manquantes.

2.7 Analyses statistiques

2.7.1 Plan de sondage et pondérations

Le sous-échantillon de sujets sélectionnés pour le dosage de chaque substance ou famille de substances était issu d'un plan de sondage à deux degrés, le premier degré étant celui des maternités et le second, celui des femmes enceintes. Les maternités sélectionnées étaient issues d'un plan stratifié avec allocations proportionnelles à leurs tailles (nombre d'accouchements pratiqués dans l'année). Le processus de calcul des pondérations a été effectué en trois étapes. La première étape a consisté à établir des pondérations initiales dues au plan de sondage. En second lieu, les poids ont été ajustés par rapport à la non-réponse totale observée à chaque niveau. En effet, une partie des maternités n'a pas participé au volet biologique de Elfe, de même qu'une partie des femmes enceintes ayant accouché les jours de l'enquête. Cette étape a été réalisée en utilisant la méthode des scores, méthode basée sur le principe des groupes de réponse homogènes et faisant appel à des informations disponibles à la fois pour les répondants et non répondants.

Enfin, un calage a été effectué sur les marges de l'état civil et de l'enquête nationale périnatale de 2010, permettant au sous-échantillon pondéré d'être cohérent, tant du point de vue géographique, que socio-démographique.

À l'issue du processus de pondération, des analyses comparatives ont été menées afin d'apprécier la représentativité de chaque sous-échantillon. Les résultats sont présentés en annexe 2.

Les femmes enceintes qui n'avaient pas souhaité poursuivre leur participation à la cohorte Elfe et pour lesquelles il n'existait donc pas de données d'exposition issues des questionnaires, ont été exclues des analyses multivariées (n=249 pour les femmes sélectionnées pour le dosage des polluants organiques). Les poids de sondage ont été ajustés afin de tenir compte de cette non-réponse totale en utilisant la méthode des scores.

Pour le cas spécifique des PCB, dioxines, furanes, des RFB et des PFC, il existait un défaut de couverture au niveau régional pour les femmes enceintes disposant de sérum en quantité suffisante pour permettre le dosage de ces composés. Ainsi, les résultats d'imprégnation par ces polluants ont été étudiés à titre exploratoire et n'étaient représentatifs que des femmes enceintes sélectionnées pour le dosage. Les résultats présentés pour ces polluants ne sont pas pondérés.

2.7.2 Traitement des données censurées à gauche

Pour chaque biomarqueur mesuré dans le volet périnatal, la LOD et la LOQ étaient constantes pour l'ensemble des échantillons analysés. Certaines concentrations pouvaient être à des niveaux non détectés (inférieurs à la LOD), ou détectés mais non quantifiés (compris entre la LOD et la LOQ). Pour traiter ce type de données, la méthode d'imputation multiple par équations chaînées (Multiple Imputation by Chained Equations, MICE), sous Stata (ICE) a été utilisée.

Cette méthode a l'avantage de prendre en compte l'incertitude liée au processus d'estimation des données censurées. Elle consiste à générer M bases de données complètes (ici M=50), en utilisant un modèle d'imputation contraint pour fournir des valeurs inférieures à la LOD ou LOQ. Chaque base de données complète est analysée séparément par des méthodes standards et fournit M estimateurs du paramètre d'intérêt (moyenne géométrique, percentiles, etc.), qui sont ensuite combinés pour tenir compte de l'incertitude résultant de la méthode d'imputation multiple [19]. L'estimateur combiné du paramètre d'intérêt est obtenu par la moyenne des M estimateurs. La variance combinée de cet estimateur est calculée en prenant en compte les variances inter- et intra-imputation.

2.7.3 Traitement des données manquantes issues des questionnaires

La non réponse partielle survient lorsque l'unité échantillonnée (en l'occurrence, la mère dans cette étude) ne répond pas à toutes les questions, mais uniquement à certaines. Par exemple parmi les femmes sélectionnées dans le volet périnatal, certaines ne disposaient d'aucune donnée sur leurs consommations alimentaires mais avaient renseigné des informations relatives à d'autres sources d'exposition aux polluants de l'environnement (travaux dans le logement, profession, usages de pesticides). Ainsi, en considérant l'ensemble des facteurs d'exposition aux polluants environnementaux étudiés dans le volet périnatal, la non réponse pour tous les items constituant l'indicateur d'exposition alimentaire était considérée comme de la non réponse partielle. Dans ce cas de figure, le choix a généralement été fait d'utiliser les méthodes d'imputation qui consistent à remplacer les valeurs manquantes par des valeurs plausibles. Pour traiter ce type de données, la méthode d'imputation multiple par équations chaînées (*Multiple Imputation by Chained Equations*, MICE), sous Stata (ICE) a été utilisée.

Lorsque pour construire un indicateur d'exposition certains sujets présentaient des valeurs manquantes pour un ou plusieurs des items constituant l'indicateur, le choix a été fait d'imputer les valeurs manquantes de chaque item par la consommation médiane de cet item chez l'ensemble des répondants.

2.7.4 Description des niveaux d'imprégnation

Pour chaque polluant étudié, les distributions des niveaux d'imprégnation sont décrites sous forme de percentiles (10, 25, 50, 75, 90, 95) et d'une moyenne géométrique avec les intervalles de confiance à 95 % pour la moyenne géométrique et le percentile 95 (sauf pour les polluants organiques persistants). Les résultats sont présentés pour la population totale et par tranche d'âges. Pour les substances dosées dans les échantillons urinaires et le sérum, les résultats ajustés respectivement sur la créatinine urinaire et les lipides sériques ont été calculés.

Lorsque le pourcentage d'échantillons non quantifiés était supérieur à 40 %, la moyenne géométrique n'a pas été calculée pour le biomarqueur concerné et la valeur de la moyenne géométrique est notée « NC ». Si la concentration estimée pour un certain percentile était inférieure à la LOD ou la LOQ alors la valeur de ce percentile est notée respectivement « <LOD » ou « <LOQ ».

Pour certaines familles de substances, les sommes de biomarqueurs ont été calculées afin de faciliter l'analyse des résultats et leur comparaison avec les études antérieures françaises et étrangères. Ces sommes concernaient :

- les phtalates : somme des métabolites du DEHP (MEHP, MEOHP, MEHHP et MECPP), du DiNP (MOiNP, MHiNP, MCiOP) et des métabolites des phtalates à chaîne courte (inférieur à 7 atomes de carbone) (MEP, MBzP, MnBP, MiBP) ;
- les pyréthriinoïdes : somme du 3-PBA, du cis-DBCA, du cis-DCCA et du trans-DCCA ;
- les dioxines, furanes et PCB : somme des PCDD, PCDF, PCB-DL et PCB-NDL et la somme de tous les PCB (DL et NDL) évaluée par la somme des concentrations en PCB 138, 153 et 180 rapportées à la matière grasse (ng/g de lipides), puis multipliée par un facteur de 1,7²⁴ ;
- les RFB : somme des sept congénères indicateurs tri-hepta-BDE²⁵ (Σ_7 PBDE) et des huit congénères tri-deca BDE²⁶ (Σ_8 PBDE) ;
- la somme de l'ensemble des PFC.

Pour le cas spécifique des dioxines, furanes, PCB, RFB et PFC (résultats non pondérés), les valeurs censurées ont été prises en compte dans le calcul des sommes en appliquant la méthode suivante :

- pour les biomarqueurs pour lesquels la méthode d'imputation multiple a été utilisée afin de prendre en compte les valeurs censurées, la valeur censurée a été remplacée par la moyenne des 50 estimateurs générés ;
- pour les biomarqueurs présentant un taux de quantification faible (moins de 60 % des échantillons présentant des concentrations supérieures à la limite de quantification), pour lesquels la méthode d'imputation n'a pas pu être utilisée, la valeur censurée a été remplacée par $(LOD+LOQ)/\sqrt{2}$ pour les valeurs comprises entre la LOD et la LOQ et par $LOD/\sqrt{2}$ pour les valeurs inférieures à la LOD [20].

2.7.5 Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation

Lorsque les effectifs de dosage, le taux de quantification des mesures et les données d'exposition disponibles le permettaient, les déterminants des niveaux d'imprégnation mesurés dans les échantillons biologiques ont été étudiés. Ainsi, la recherche des déterminants a pu être conduite pour le BPA, les phtalates (analyses distinctes pour les sommes des métabolites du DEHP, du DiNP et des phtalates à chaîne courte) et les pyréthriinoïdes (analyses distinctes pour le 3-PBA et la somme des pyréthriinoïdes).

Les déterminants étaient quantifiés à partir d'un modèle additif généralisé (*Generalized Additive Model*, GAM). Les variables explicatives et d'ajustement étudiées ont été définies a priori pour la modélisation, à partir des données connues concernant l'influence de chaque variable sur l'exposition au polluant de l'environnement étudié. Certaines variables ont été forcées dans le modèle, tandis que les autres variables de confusion et explicatives

²⁴ Ce facteur d'équivalence est celui qui a été développé dans l'étude slovaque PCB-Risk et retenu par l'Anses pour la proposition de seuils sanitaires.

²⁵ Ces sept congénères indicateurs sont ceux habituellement dosés dans les études de biosurveillance (BDE 28, 47, 99, 100, 153, 154 et 183).

²⁶ Il s'agit de la somme des sept congénères indicateurs (BDE 28, 47, 99, 100, 153, 154 et 183) et du BDE 209.

potentiellement liées aux niveaux d'imprégnation ont été sélectionnés lors de la modélisation en se basant sur des critères statistiques, tels que le critère d'information d'Akaike (AIC). Les variables étudiées pour chaque biomarqueur analysé et la méthode appliquée pour les sélectionner sont détaillées dans les annexes 3 (BPA), 5 (phtalates) et 7 (pesticides).

La forme de la relation des variables explicatives et d'ajustement de type continu a été ajustée en utilisant des fonctions splines pénalisées. Les modèles développés prenaient en compte le logarithme des concentrations des biomarqueurs afin de stabiliser les résidus du modèle. Pour les dosages urinaires, la concentration en créatinine a été introduite dans le modèle après transformation logarithmique.

Compte tenu des temps de calcul nécessaires à l'exécution du modèle, seuls 10 jeux de données imputées ont été utilisés. La construction du modèle (choix du nombre de nœuds et des paramètres de lissage des fonctions splines) et la validation du modèle (vérification de la normalité et de l'homoscédasticité des résidus) ont été effectuées sur un jeu de données imputées. Toutes les analyses réalisées ont pris en compte le plan d'échantillonnage de l'étude.

Les valeurs aberrantes (cf. § 2.6.3.2) ont été conservées telles quelles dans l'analyse multivariée et une analyse de sensibilité a été réalisée en supprimant les valeurs supérieures au percentile 99 (P99) afin de tester la stabilité du modèle.

Les résultats du modèle final sont présentés sous forme de pourcentage de variation des concentrations de biomarqueurs (avec les intervalles de confiance à 95 %) :

- associé à une augmentation interquartile des variables quantitatives ;
- par rapport à une catégorie de référence pour les variables qualitatives.

2.7.6 Logiciels utilisés

Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 12 de Stata et la version R 3.1.0 (*R Development Core Team*, 2008) qui, via le package (SURVEY), permet l'analyse des données issues d'un plan de sondage complexe.

Références bibliographiques

1. Fillol C, Garnier R, Mullot JU, Boudet C, Momas I, Salmi LR, et al. Prioritization of the biomarkers to be analyzed in the French biomonitoring program. *Biomonitoring*. 2014;1(1):95-104.
2. Vandentorren S, Zeman F, Morin L, Sarter H, Bidondo ML, Oleko A, et al. Bisphenol-A and phthalates contamination of urine samples by catheters in the Elfe pilot study: implications for large-scale biomonitoring studies. *Environ Res*. 2011;111(6):761-4.
3. Oleko A, Betsou F, Sarter H, Gerdil C, Desbois I, Charles MA, et al. A Pilot Study of the ELFE Longitudinal Cohort: Feasibility and Preliminary Evaluation of Biological Collection. *BiopreservBiobank*. 2011;9(3):223-7.
4. Vandentorren S, Oleko A. Enseignements de la collecte biologique en maternité de l'étude pilote Elfe, octobre 2007 - Rapport final. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2011.
5. Moss GA, Bondar RJ, Buzzelli DM. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem*. 1975;21(10):1422-6.
6. Lawson N, Lang T, Broughton A, Prinsloo P, Turner C, Marenah C. Creatinine assays: time for action? *Annals of clinical biochemistry*. 2002;39(Pt 6):599-602.
7. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clinical chemistry*. 2006;52(1):5-18.
8. Adibi JJ, Hauser R, Williams PL, Whyatt RM, Calafat AM, Nelson H, et al. Maternal urinary metabolites of Di-(2-Ethylhexyl) phthalate in relation to the timing of labor in a US multicenter pregnancy cohort study. *Am J Epidemiol*. 2009;169(8):1015-24.
9. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *AdvChronicKidney Dis*. 2013;20(3):209-14.
10. World Health Organization. Biological monitoring of chemical exposure in the workplace - Guideline (Volume 1). Geneva,Switzerland: 1996.
11. Akins JR, Waldrep K, Bernert JT, Jr. The estimation of total serum lipids by a completely enzymatic 'summation' method. *Clin ChimActa*. 1989;184(3):219-26.
12. Bergonzi R, De PG, Tomasi C, Ricossa MC, Apostoli P. Evaluation of different methods to determine total serum lipids for normalization of circulating organochlorine compounds. *Int ArchOccup Environ Health*. 2009;82(10):1241-7.
13. Markowitz G, Rosner D. "Cater to the children": the role of the lead industry in a public health tragedy, 1900-1955. *AmJ PublicHealth*. 2000;90(1):36-46.
14. Lefèvre G, Berkane N, Uzan S, Etienne J. Prééclampsie et radicaux libres oxygénés. *Annales de Biologie Clinique*. 1997;55(5):443-50.

15. Braun JM, Smith KW, Williams PL, Calafat AM, Berry K, Ehrlich S, et al. Variability of urinary phthalate metabolite and bisphenol A concentrations before and during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2012;120(5):739-45.*
16. Fisher M, Arbuckle TE, Mallick R, LeBlanc A, Hauser R, Feeley M, et al. Bisphenol A and phthalate metabolite urinary concentrations: Daily and across pregnancy variability. *J ExpoSci Environ Epidemiol.* 2015;25(3):231-9.
17. De Crouy Chanel P, Spinosi J, editors. Contribution des SIG à la construction d'un indicateur de l'exposition aux produits phytosanitaires d'usage agricole. Évaluation et combinaison des bases de données nationales existantes. Conférence francophone SIG (octobre 2013 ; Lyon); 2013.
18. De Crouy Chanel P, Spinosi J, Guldner L, Moisan F, editors. GIS contribution for developing an indicator of pesticide exposure in agriculture in France. Young Researchers Conference on Environmental Epidemiology - ISEE-Europe, Barcelone (Spain); 2014 2014/10/.
19. Little Roderick JA, Rubin Donald B. Statistical analysis with missing data. *Wiley Series in Probability and Statistics. Second edition.* New York: Wiley Series in Probability and Statistics; 2002. 408 p.
20. Hornung RW, Reed LD. Estimation of Average Concentration in the Presence of Nondetectable Values. *Applied Occupational and Environmental Hygiene.* 1990;5(1):46-51.

3. RÉSULTATS

3.1 Description de la population d'étude

3.1.1 Caractéristiques des femmes enceintes incluses dans le volet périnatal

Dans le cadre du volet périnatal, 2 006 femmes enceintes ont fait l'objet d'au moins un dosage de biomarqueurs d'exposition à des polluants organiques. Le tableau 8 présente les principales caractéristiques de ces femmes. Leur âge moyen était de 29,7 ans, avec des âges minimal et maximal respectivement de 18 ans et 44 ans. Il y avait 43,3 % de mères primipares, soit un niveau comparable avec celui observé dans l'enquête nationale périnatale de 2010²⁷. Selon la classification de l'OMS, environ un tiers des femmes enceintes étaient en situation de surpoids ou d'obésité avant la grossesse. Près de 47 % des femmes n'avaient pas fait d'études supérieures et environ 20 % étaient sans profession. 83 % des femmes étaient nées en France. Seulement 7 % des femmes incluses déclaraient avoir eu un diabète gestationnel au cours de la présente grossesse.

I TABLEAU 8 I

Caractéristiques sociodémographiques des femmes enceintes du volet périnatal (fréquence pondérée)

Variable	Effectif	Population d'étude	Population cible ²⁸
Âge (années)*			
[18 ; 22[78	6,7 %	6,9 %
[22 ; 25[176	7,2 %	7,1 %
[25 ; 30[597	31,5 %	31,2 %
[30 ; 35[627	33,6 %	33,3 %
[35 ; 40[239	16,5 %	16,9 %
>= 40	52	4,6 %	4,7 %
Catégorie de la profession			
Cadre ou profession intellectuelle supérieure	191	9,5 %	ND**
Artisan, commerçant ou chef d'entreprise	53	2,1 %	ND
Agriculteur, exploitant	7	0,3 %	ND
Profession intermédiaire	344	16,2 %	ND
Employé	793	38,6 %	ND
Ouvrier	39	3,0 %	ND
Sans profession	164	18,9 %	ND
Autres	178	11,3 %	ND
Niveau d'études*			
Non scolarisée/Primaire/Collège/CAP ou BEP	361	27,4 %	27,8 %
Lycée (filière générale, technique, professionnelle)	373	19,7 %	19,9 %
Études supérieures (facultés, IUT, etc.)	1 035	52,9 %	52,3 %
Région habitation*			
IdF-Picardie-Centre	352	29,5 %	30,1 %
Nord-Est	636	19,6 %	19,2 %
Nord-Ouest	302	15,5 %	15,5 %
Sud-Est	244	19,4 %	19,6 %
Sud-Ouest	235	15,9 %	15,6 %
Nationalité			
Française de naissance ou par acquisition	1 456	88,7 %	86,6 %
Étrangère ou apatride	77	11,3 %	13,4 %

* Variable de redressement ; ** ND : non disponible

²⁷ Enquête nationale périnatale de 2010 <http://www.sante.gouv.fr/enquete-nationale-perinatale-2010.html>

²⁸ État civil ou Enquête nationale périnatale de 2010.

I TABLEAU 8 (SUITE) I

Caractéristiques sociodémographiques des femmes enceintes du volet périnatal (fréquence pondérée)

Variable	Effectif	Population d'étude	Population cible ²⁹
Lieu de naissance de la mère*			
En France	1 614	83,1 %	82,3 %
Dans un autre pays	155	16,9 %	17,7 %
État matrimonial			
Mariée / remariée / pacsée	884	56,6 %	ND**
Célibataire	611	42,2 %	ND
Divorcée / veuve	18	1,3 %	ND
Primiparité*			
Oui	872	43,3 %	43,1 %
Non	897	56,7 %	56,9 %
Âge gestationnel (semaines)			
≤ 37	134	9,2 %	12,3 %
[38 ; 40]	1 249	72,3 %	69,2 %
> 40	386	18,5 %	18,5 %
IMC avant la grossesse (kg/m²)			
< 18,5	122	7,8 %	8,2 %
[18,5 ; 25[976	60,8 %	64,6 %
[25 ; 30[260	18,8 %	17,3 %
≥ 30	173	12,6 %	9,9 %
Diabète gestationnel			
Non	1 381	92,7 %	92,5 %
Oui	98	7,3 %	7,5 %

* Variable de redressement ; ** ND : non disponible

3.1.2 Évaluation de la représentativité

Sur la base des données disponibles, les analyses comparatives réalisées à l'issu du processus de pondération (cf. § 2.7.1) montraient qu'après calage, les distributions des caractéristiques des femmes enceintes sélectionnées pour le dosage des biomarqueurs urinaires de polluants organiques (BPA, phtalates et pesticides) s'approchaient de la distribution des caractéristiques disponibles pour la population cible (Enquête nationale périnatale 2010 et État civil 2011). Les résultats détaillés sont présentés en annexe 2. Ainsi, après pondération et redressement, les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par le BPA, les phtalates et les pesticides étaient représentatifs des niveaux d'imprégnation de la population cible des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale.

Il existait en revanche, un défaut de couverture au niveau régional des maternités ayant réalisé des prélèvements de sérum en quantité suffisante pour permettre le dosage des dioxines, furanes, PCB, RFB et PFC. L'analyse comparative montrait que ce défaut de couverture régional ne pouvait être corrigé par les méthodes de repondération (cf. annexe 2). Ainsi, il n'était pas possible de garantir la représentativité et la fiabilité des résultats d'imprégnation pour les polluants organiques persistants mesurés dans le sérum.

²⁹ État civil ou Enquête nationale périnatale de 2010 <http://www.sante.gouv.fr/enquete-nationale-perinatale-2010.html>

3.2 Synthèse des résultats descriptifs

Les principaux résultats descriptifs (pourcentages de détection, moyennes géométriques (MG) et les principaux percentiles dont le 95^e percentile) des niveaux d'imprégnation par les polluants organiques sont présentés dans les tableaux 9 et 10.

I TABLEAU 9 I

Distribution des concentrations urinaires de biomarqueurs de polluants organiques chez les femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France (résultats pondérés)

Biomarqueurs	n	%>LOQ	MG	IC95% MG	P25	P50	P75	P95	IC 95 % P95	
Bisphenol A	BPA libre (µg/L urine)	1 764	10,7	NC*	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,55 [0,45 ; 0,60]	
	BPA total (µg/L urine)	1 764	73,8	0,69	[0,64 ; 0,74]	0,30	0,75	1,63	5,28 [4,50 ; 6,72]	
Phthalates	MnBP (µg/L urine)	989	82,2	5,01	[4,05 ; 6,20]	1,63	8,45	29,12	236,31 [170,40 ; 324,27]	
	MiBP (µg/L urine)	989	83,1	4,33	[3,46 ; 5,43]	1,41	6,83	27,07	221,68 [161,54 ; 288,35]	
	MBzP (µg/L urine)	989	66,6	0,82	[0,68 ; 0,99]	<LOQ	1,16	5,42	42,80 [32,20 ; 57,85]	
	MEP (µg/L urine)	989	90,2	35,40	[27,39 ; 45,39]	7,10	58,66	296,77	2 083,80 [1 341,46 ; 2 948,28]	
	MEHP (µg/L urine)	989	70,8	1,60	[1,40 ; 1,84]	<LOQ	1,64	5,39	37,21 [28,79 ; 53,63]	
	MEOHP (µg/L urine)	989	61,2	0,80	[0,65 ; 0,99]	<LOQ	1,03	4,86	45,05 [33,53 ; 57,80]	
	MEHHP (µg/L urine)	989	69,1	1,15	[0,93 ; 1,43]	<LOQ	1,72	7,01	57,32 [41,49 ; 81,41]	
	MECPP (µg/L urine)	989	80,2	3,03	[2,49 ; 3,68]	0,93	4,54	15,22	93,87 [59,14 ; 121,45]	
	ΣDEHP** (µg/L urine)	989	-	7,36	[6,24 ; 8,60]	2,24	8,28	28,68	177,14 [137,27 ; 312,00]	
	MHiNP (µg/L urine)	989	70,4	2,11	[1,68 ; 2,64]	<LOQ	3,29	15,27	90,97 [70,28 ; 106,21]	
	MOiNP (µg/L urine)	989	18,0	NC*	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	8,79 [4,70 ; 12,73]	
	MCIOP (µg/L urine)	989	82,2	5,19	[4,25 ; 6,30]	1,79	7,45	23,19	165,85 [131,15 ; 200,90]	
	ΣDiNP*** (µg/L urine)	989	-	11,00	[9,10 ; 12,99]	3,41	13,31	45,42	276,92 [214,92 ; 320,94]	
Triazines	Atrazine (µg/L urine)	1 036	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
	A. mercapturate (µg/L urine)	1 036	0,6	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
	A. desethyl (µg/L urine)	1 036	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
	A. desisopropyl (µg/L urine)	1 036	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
	A. desethyl desisopropyl (µg/L urine)	1 036	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
	A. hydroxy (µg/L urine)	1 036	0,9	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
	A. hydroxy desethyl (µg/L urine)	1 036	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
	A. hydroxy desisopropyl (µg/L urine)	1 036	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
	A. hydroxy desethyl desisopropyl (µg/L urine)	1 036	0,1	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Phosphonoglycine	Glyphosate (µg/L urine)	1 036	0,3	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
	Ampa (µg/L urine)	1 036	0,1	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Chlorophenol	4-MCP (µg/L urine)	1 036	1,4	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
	2.4 DCP (µg/L urine)	1 036	6,2	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,21	[<LOQ ; 0,35]
	2.5 DCP (µg/L urine)	1 036	4,6	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
	2.4.5 TCP (µg/L urine)	1 036	0,4	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
	2.4.6 TCP (µg/L urine)	1 036	0,6	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
	PCP (µg/L urine)	1 036	4,2	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC

*NC = moyenne géométrique non calculée en raison du faible pourcentage de quantification (%>LOQ inférieur à 60 %) ; ** ΣDEHP = somme des métabolites ; *** ΣDiNP = somme des métabolites

I TABLEAU 9 (SUITE) I

Distribution des concentrations urinaires de biomarqueurs de polluants organiques chez les femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France (résultats pondérés)

Biomarqueurs		n	%>LOQ	MG	IC95% MG	P25	P50	P75	P95	IC 95 % P95
Carbamate	Propoxur (µg/L urine)	1 036	3,2	NC*	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
	2 IPP (µg/L urine)	1 036	17,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,25	[0,20 ; 0,28]
Organophosphés	DMP (µg/L urine)	1 036	28,2	NC	NC	<LOD	<LOD	2,22	64,36	[43,67 ; 95,11]
	DETP (µg/L urine)	1 036	20,5	NC	NC	<LOD	<LOD	0,29	2,54	[1,95 ; 3,05]
	DMTP (µg/L urine)	1 036	9,3	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,53	[1,34 ; 3,75]
	DMDTP (µg/L urine)	1 036	8,5	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,16	[2,34 ; 6,37]
	DEP (µg/L urine)	1 036	4,3	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
	DEDTP (µg/L urine)	1 036	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Pyrethrioides	3-PBA (µg/L urine)	1 077	99,7	0,36	[0,33 ; 0,38]	0,18	0,36	0,73	1,89	[1,59 ; 2,19]
	4-F-3-PBA (µg/L urine)	1 059	5,7	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,02	[<LOQ ; 0,30]
	cis-DBCA (µg/L urine)	1 077	99,6	0,23	[0,21 ; 0,25]	0,11	0,23	0,46	1,38	[1,30 ; 1,49]
	Cis-DCCA (µg/L urine)	1 056	99,8	0,16	[0,15 ; 0,17]	0,08	0,16	0,30	0,91	[0,77 ; 0,98]
	Trans-DCCA (µg/L urine)	1 077	99,3	0,27	[0,25 ; 0,30]	0,12	0,26	0,57	2,29	[1,61 ; 2,73]
	∑Pyréthrioides [†]	1 056	-	1,18	[1,10 ; 1,27]	0,61	1,14	2,26	6,20	[5,17 ; 7,42]

*NC = moyenne géométrique non calculée en raison du faible pourcentage de quantification (%>LOQ inférieur à 60 %) ; † = ∑(3-PBA ; cis-DBCA ; cis-DCCA ; trans-DCCA)

I TABLEAU 10 I

Distribution des concentrations sériques de biomarqueurs de polluants organiques persistants chez les femmes enceintes sélectionnées (résultats non pondérés)

Biomarqueurs	n	%>LOQ	MG	IC95% MG	P25	P50	P75	P95	
Dioxines	2, 3, 7, 8 – TCDD (pg/g lip)	207	3,9	NC*	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1, 2, 3, 7, 8 – PCDD (pg/g lip)	197	66,0	1,60	[1,51 ; 1,70]	<LOQ	1,69	2,01	3,01
	1, 2, 3, 4, 7, 8 – HxCDD (pg/g lip)	187	8,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,97
	1, 2, 3, 6, 7, 8 – HxCDD (pg/g lip)	208	98,6	4,65	[4,35 ; 4,97]	3,38	4,79	6,42	10,69
	1, 2, 3, 7, 8, 9 – HxCDD (pg/g lip)	138	13,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,20
	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 – HpCDD (pg/g lip)	208	100	7,98	[7,35 ; 8,61]	5,18	7,48	10,80	20,48
	OctaCDD (OCDD) (pg/g lip)	208	100	77,66	[72,72 ; 83,01]	57,17	74,36	97,60	204,61
Furanes	2, 3, 7, 8 – TCDF (pg/g lip)	207	1,0	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1, 2, 3, 7, 8 – PCDF (pg/g lip)	207	1,0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
	2, 3, 4, 7, 8 – PCDF (pg/g lip)	208	99,5	3,40	[3,21 ; 3,61]	2,69	3,34	4,46	6,79
	1, 2, 3, 4, 7, 8 – HxCDF (pg/g lip)	208	79,3	1,39	[1,33 ; 1,45]	1,12	1,36	1,73	2,42
	1, 2, 3, 6, 7, 8 – HxCDF (pg/g lip)	208	87,5	1,50	[1,43 ; 1,57]	1,24	1,45	1,84	2,64
	1, 2, 3, 7, 8, 9 – HxCDF (pg/g lip)	207	0,0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
	2, 3, 4, 6, 7, 8 – HxCDF (pg/g lip)	198	3,5	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 – HpCDF (pg/g lip)	120	22,5	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,14
	1, 2, 3, 4, 7, 8, 9 – HpCDF (pg/g lip)	207	0,0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
	OctaCDF (OCDF) (pg/g lip)	207	0,5	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ
PCB	PCB 52 (ng/g lip)	52	100	0,14	[0,12 ; 0,15]	0,10	0,13	0,17	0,27
	PCB 77 (ng/g lip)	207	8,20	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,02
	PCB 81 (ng/g lip)	208	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	PCB 101 (ng/g lip)	206	99,5	0,20	[0,19 ; 0,22]	0,13	0,20	0,27	0,65
	PCB 105 (ng/g lip)	208	100	1,04	[0,96 ; 1,12]	0,70	1,02	1,46	3,01
	PCB 114 (ng/g lip)	207	98,1	0,21	[0,19 ; 0,22]	0,15	0,20	0,29	0,54
	PCB 118 (ng/g lip)	208	100	4,80	[4,46 ; 5,15]	3,41	4,87	6,33	11,84
	PCB 126 (ng/g lip)	208	83,2	0,02	[0,02 ; 0,02]	0,01	0,02	0,03	0,04
	PCB 138 (ng/g lip)	208	100	11,13	[10,33 ; 11,94]	7,54	11,13	15,61	27,25
	PCB 153 (ng/g lip)	208	100	21,45	[19,72 ; 23,11]	14,04	21,63	31,36	53,98
	PCB 156 (ng/g lip)	208	100	1,98	[1,83 ; 2,16]	1,36	2,01	3,04	5,02
	PCB 157 (ng/g lip)	189	98,9	0,32	[0,29 ; 0,35]	0,22	0,31	0,48	0,78
	PCB 167 (ng/g lip)	208	100	0,60	[0,56 ; 0,65]	0,41	0,61	0,84	1,54
	PCB 169 (ng/g lip)	208	47,6	NC	NC	<LOQ	<LOQ	0,02	0,03
	PCB 180 (ng/g lip)	208	100	15,69	[14,21 ; 17,07]	9,89	16,11	25,46	42,68
ΣPCB totaux**(ng/g lip)	208	-	82,53	[76,41 ; 88,47]	54,01	84,79	122,35	209,74	

*NC = moyenne géométrique non calculée en raison du faible pourcentage de quantification (%>LOQ inférieur à 60 %)

I TABLEAU 10 I (SUITE)

Distribution des concentrations sériques de biomarqueurs de polluants organiques persistants chez les femmes enceintes sélectionnées (résultats non pondérés)

Biomarqueurs		n	%>LOQ	MG	IC95% MG	P25	P50	P75	P95
Retardateurs de flammes bromés [†]	BDE 17 (ng/g lip)	277	0,0	NC	[NA ; NA]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	BDE 28 (ng/g lip)	277	16,2	NC	[NA ; NA]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,07
	BDE 47 (ng/g lip)	277	99,6	0,24	[0,22 ; 0,26]	0,13	0,21	0,36	1,23
	BDE 66 (ng/g lip)	277	1,1	NC	[NA ; NA]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	BDE 85 (ng/g lip)	277	0,0	NC	[NA ; NA]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	BDE 99 (ng/g lip)	277	48,4	NC	[NA ; NA]	<LOQ	<LOQ	0,09	0,32
	BDE 100 (ng/g lip)	277	71,8	0,08	[0,07 ; 0,09]	<LOQ	0,07	0,12	0,33
	BDE 153 (ng/g lip)	277	99,3	0,49	[0,45 ; 0,52]	0,36	0,46	0,64	1,13
	BDE 154 (ng/g lip)	277	1,1	NC	[NA ; NA]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
	BDE 183 (ng/g lip)	277	2,5	NC	[NA ; NA]	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ
	BDE 209 (ng/g lip)	277	89,9	1,46	[1,38 ; 1,55]	1,07	1,44	1,97	3,41
	PBB 153 (ng/g lip)	277	1,4	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
	ΣPBDE (ng/g lip)	277	-	2,78	[2,64 ; 2,92]	2,12	2,63	3,33	5,66
Composés perfluorés [†]	HBCD (ng/g lip)	277	12,6	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,49
	PFBA (µg/L serum)	277	0,0	NC*	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
	PFPeA (µg/L serum)	277	0,0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	PFHxA (µg/L serum)	277	0,0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	PFHpA (µg/L serum)	277	0,4	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
	PFOA (µg/L serum)	277	100	1,49	[1,39 ; 1,59]	1,07	1,51	2,14	3,70
	PFNA (µg/L serum)	277	100	0,52	[0,49 ; 0,55]	0,39	0,48	0,65	1,34
	PFDA (µg/L serum)	277	67,9	0,26	[0,24 ; 0,28]	<LOQ	0,25	0,34	0,76
	PFUnA (µg/L serum)	277	30,3	NC	NC	<LOQ	<LOQ	0,21	0,36
	PFDoA (µg/L serum)	277	0,4	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	PFBS (µg/L serum)	277	0,0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	PFHxS (µg/L serum)	277	99,6	0,74	[0,68 ; 0,79]	0,49	0,73	1,05	2,10
	PFHpS (µg/L serum)	277	7,2	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	0,24
	PFOS (µg/L serum)	277	100	3,07	[2,87 ; 3,27]	2,12	2,96	4,32	7,85
	PFDS (µg/L serum)	277	0,0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	Et-PFOSA-AcOH (µg/L serum)	277	0,0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	Me-PFOSA-AcOH (µg/L serum)	277	1,4	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
PFOSA (µg/L serum)	277	0,0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	
ΣPFC (µg/L serum)	277	-	7,66	[7,29 ; 8,05]	5,67	7,49	9,75	16,24	

*NC = moyenne géométrique non calculée en raison du faible pourcentage de quantification (%>LOQ inférieur à 60 %)

3.3 Bisphénol A

L'exposition prénatale au BPA est suspectée d'entraîner des atteintes néonatales, tels qu'un petit poids à la naissance, une prématurité, et d'entraîner des effets précoces pouvant avoir des conséquences pathologiques à l'âge adulte (effet DOHaD³⁰). Bien que ces associations ne soient pas clairement démontrées à ce jour, la connaissance des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par le BPA est une préoccupation de santé publique. Or, les données concernant les niveaux d'imprégnation par le BPA des femmes enceintes et distinguant les formes libre et conjuguée du BPA, font largement défaut en France. Les données disponibles sont en effet limitées actuellement à des études locales (Île-de-France, Rhône-Alpes [1;2], Nancy et Poitiers [3]) voire étrangères (Norvège [4], Pays-Bas [5], Espagne [6], États-Unis [7-9] et Canada [10]).

Dans le cadre du volet périnatal, le BPA a été mesuré chez des femmes enceintes à partir d'échantillons d'urine, recueillis immédiatement après leur admission en maternité en vue de l'accouchement. Ces mesures ont été réalisées auprès d'un sous-échantillon de 1 764 femmes enceintes incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe, en 2011, en France continentale.

3.3.1 Généralités sur le BPA

3.3.1.1 Utilisations et réglementations

Le 4,4'-isopropylidènediphénol³¹, plus couramment appelé bisphénol A (BPA, n°CAS 80-05-7), est une substance chimique phénolique utilisée depuis 50 ans, principalement en association à d'autres produits, pour la fabrication de plastiques et de résines. Il peut notamment être utilisé dans la synthèse du polycarbonate, un plastique rigide entrant dans la composition de nombreux objets courants : récipients alimentaires tels que les bouteilles recyclables et les biberons (jusqu'en 2011 en Europe), cédérom, lunettes, etc. Le BPA peut également être utilisé dans la synthèse des résines époxy qui composent certains revêtements et films de protection recouvrant l'intérieur des canettes et des boîtes de conserves. Le BPA peut être présent dans les dispositifs médicaux en polycarbonate ou en polysulfone et dans certains matériaux à usage dentaire (ciments dentaires). Il peut entrer dans la composition de papiers thermiques (tickets de caisse) et de certains produits ignifugeants.

Le BPA est considéré comme un perturbateur endocrinien (PE), notamment par le Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [11]. Les perturbateurs endocriniens sont des substances ou mélanges chimiques exogènes, d'origine naturelle ou artificielle, qui peuvent altérer le fonctionnement du système endocrinien et entraîner des effets néfastes sur l'organisme d'un individu ou sur ses descendants [12]. Le BPA est actuellement classé en tant que substance reprotoxique suspectée (catégorie 2) dans le cadre du règlement européen n°1272/2008, relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges. Le 19 mars 2014, le comité d'évaluation des risques (RAC) de l'Agence européenne des produits chimiques (Echa) s'est prononcé en faveur de la proposition de l'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses) visant à réviser le classement du BPA pour le placer dans la catégorie 1 (substances toxiques pour la reproduction dans le cadre du règlement européen n°1272/2008). Ce nouveau classement conduirait à l'application de mesures réglementaires plus sévères, en termes de prévention pour les utilisations professionnelles ou de mise sur le marché de mélanges contenant du BPA. La décision finale devra être prise par la Commission européenne.

³⁰ *Developmental Origins of Health and Disease.*

³¹ Nomenclature IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*).

Au vu de son potentiel toxique et des inquiétudes soulevées du fait de son utilisation dans de nombreux produits de consommation courante, le BPA fait ainsi l'objet, depuis quelques années, d'une attention particulière au niveau international. En 2010, le Canada a été le premier pays à avoir interdit la présence de BPA dans les biberons en polycarbonate. En janvier 2011, la Commission européenne a adopté la directive UE n°8/2011, interdisant à son tour l'utilisation du BPA pour la fabrication des biberons.

Au sein de l'Union européenne, l'emploi du BPA est actuellement autorisé dans les matériaux en contact avec les aliments conformément au règlement UE n°10/2011 relatif aux matériaux et articles en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires. Cependant, en France, la loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012, prévoit la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement alimentaire contenant du BPA. Enfin, le BPA est inscrit dans l'annexe II de la directive 76/78/CEE listant les substances qui ne doivent pas entrer dans la composition des produits cosmétiques.

3.3.1.2 Exposition de la population

- Les expositions alimentaires

L'expertise collective conduite par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et d'autres agences internationales, indique que la principale source d'exposition au BPA pour la population générale est la voie alimentaire [13-16]. Chez la femme enceinte, l'alimentation contribuerait à 84 % de l'exposition totale [14].

L'exposition alimentaire résulte de la migration, au cours du temps, du BPA contenu dans les emballages et contenants, vers les aliments et les boissons consommés. Ainsi, la concentration en BPA dans les aliments augmente avec le temps de stockage. La dépolymérisation des composés chimiques contenus dans les emballages et les contenants alimentaires est par ailleurs favorisée par le chauffage, le nettoyage répété et la mise en contact avec des produits acides et alcalins, mais se stabilise néanmoins après plusieurs cycles d'utilisation [17;18].

Dans le cadre de l'expertise de l'Anses relative à l'évaluation des risques sanitaires du BPA, les concentrations en BPA libre et total ont été mesurées en utilisant des échantillons alimentaires recueillis lors de la deuxième étude de l'alimentation totale (EAT2) ; le dosage du BPA n'avait pas été inclus initialement dans cette étude menée en 2006, notamment en raison d'une absence d'outils analytiques adaptés. Les échantillons d'aliments de l'EAT 2 ayant été conservés, des travaux analytiques complémentaires ont été par la suite engagés [14]. Les résultats des analyses montrent que le BPA est essentiellement présent sous sa forme libre dans les échantillons alimentaires d'origine animale (pas de BPA conjugué en quantité significative) et laissent supposer une faible métabolisation du BPA dans ces produits. Les principaux aliments contributeurs de l'exposition au BPA libre, identifiés sont :

- les produits conditionnés en boîtes de conserve (conserves de légumes et plats composés), dont les teneurs en BPA libre sont supérieures à 10 µg/kg. Ces aliments sont systématiquement plus fortement contaminés que les aliments frais ou surgelés et participeraient à près de 50 % de l'exposition alimentaire ;
- les aliments d'origine animale et certains légumes non conditionnés en conserves : viandes, produits de la mer et légumes secs. Parmi l'ensemble des produits alimentaires analysés, les abats présentaient les plus fortes teneurs en BPA libre, avec une teneur moyenne de 30 µg/kg ;

- les autres aliments présentent généralement une faible contamination ($< 5 \mu\text{g/kg}$) mais pourraient, de par leur fréquence de consommation, participer jusqu'à 30 % de l'exposition alimentaire. Cette contamination alimentaire ubiquitaire, dont l'origine n'est pas identifiée, concernait 85 % des échantillons alimentaires analysés.

Le BPA est faiblement présent dans les eaux de distribution au robinet et les eaux conditionnées en bouteilles et cannettes. En revanche, sa teneur peut être quantifiable dans les eaux de consommation stockées dans les bonbonnes en polycarbonate. La présence de BPA dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) est liée à la ressource d'eau elle-même, mais également aux matériaux utilisés tout au long de la production, pour le captage, le traitement, l'acheminement et le stockage. Les mesures réalisées dans le cadre de l'expertise de l'Anses ont fourni les premières données françaises de contamination des eaux par le BPA [14]. Cette étude a montré que le BPA était quantifié dans moins de 1 % des échantillons d'eau du robinet analysés ($n = 296$; $\text{LOQ} = 0,025 \mu\text{g/L}$). Parmi les eaux conditionnées, seules celles stockées dans des bonbonnes en polycarbonate présentaient des concentrations en BPA quantifiables (max $4 \mu\text{g/L}$). Ces résultats confirment l'analyse réalisée à partir de 65 études, publiées entre 1990 et 2010, ayant fourni des données de contamination d'EDCH par le BPA, en Amérique du Nord, en Europe et en Asie. Cette analyse a en effet montré que les EDCH sont généralement peu contaminées par le BPA (plus forte médiane égale à $0,026 \mu\text{g/l}$, mesurée en Asie) et contribuent peu à l'exposition alimentaire de la population générale au BPA (moins de 2,8 %) [19].

La consommation de boisson en cannettes et de vin pourrait également être une source d'exposition au BPA, celui-ci étant présent dans les résines époxy utilisées pour le revêtement des cannettes et les cuves à vin ou encore dans les bouchons en plastique [20;21].

- [Les expositions dans le logement](#)

Le BPA est utilisé dans certains équipements et mobiliers présents dans les logements (équipements électroniques, revêtements de sol, peintures, etc.). La présence dans l'air intérieur et les poussières domestiques de BPA émis à partir de ces équipements et mobiliers, constitue également une voie d'exposition potentielle au BPA *via* l'inhalation ou l'ingestion involontaire. Le BPA est néanmoins peu retrouvé dans l'air intérieur, en raison de sa faible pression de vapeur saturante, mais il est fréquemment détecté dans les poussières sédimentées. La concentration moyenne observée dans le cadre de l'expertise collective de l'Anses dans l'air intérieur de 30 logements situés en Ile-et-Vilaine était de $0,001 \mu\text{g/m}^3$. Elle était de $5,8 \mu\text{g/g}$ dans les poussières déposées au sol [14]. L'exposition *via* l'inhalation de l'air intérieur et l'ingestion de poussières contaminées représenterait moins de 10 % de l'exposition totale de la population générale [22;23].

- [Les expositions environnementales](#)

Il est également possible d'être exposé au BPA présent dans l'environnement extérieur, à la fois dans l'air extérieur et les sols et sédiments (par transfert main-bouche ou contact cutané). L'émission de BPA dans l'air extérieur peut être liée aux émissions industrielles lors de la production de plastiques et de résines contenant du BPA ou au brûlage non contrôlé de déchets ménagers et d'équipements électroniques [24]. Le BPA se retrouve majoritairement dans la phase particulaire de l'air, à une concentration de quelques ng/m^3 [14;24].

La principale source de BPA dans les sols est liée à l'épandage de boues de station d'épuration. Peu de données de concentrations en BPA dans les sols urbains et ruraux sont disponibles et la part de l'exposition totale qui peut être attribuée au contact avec ces milieux n'est pas connue [25].

- [Les expositions liées au tabac](#)

Les fumées de tabac peuvent constituer une source d'exposition au BPA puisque celui-ci entre dans la composition des filtres de cigarettes (jusqu'à 25 % en masse) [26]. Plusieurs études ont mis en évidence l'existence d'une association entre la consommation de tabac, objectivée par la concentration urinaire de cotinine, et l'imprégnation par le BPA [6;27;28]. Néanmoins, ce lien n'est pas observé de façon systématique puisqu'une association inverse a été mise en évidence, sur la base de données déclarées, aux États-Unis dans le cadre de l'étude Nhanes (*National Health and Nutrition Examination Survey*) [29].

- [Les autres sources d'exposition](#)

Une exposition cutanée au BPA présent dans les papiers thermiques, notamment les tickets de caisse ou de loterie, certaines étiquettes autocollantes, cartes d'embarquement ou télécopies, est également possible [30]. Dans le cadre de l'expertise collective de l'Anses, une étude menée en 2011 par le Service commun des laboratoires de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), a montré que le BPA était retrouvé dans 72 % des tickets de caisse analysés [14]. L'exposition au BPA à travers la manipulation de tickets de caisse est susceptible d'être particulièrement contributrice à l'exposition de la population professionnelle (travailleurs en caisse) [31].

3.3.1.3 Devenir dans l'organisme

- [Absorption et distribution](#)

La toxico-cinétique du BPA est plus ou moins bien connue selon la voie d'exposition.

L'absorption du BPA par voie orale est rapide et quasiment totale, puisque plus de 80 % de la dose ingérée est métabolisée 5 heures après l'exposition [32]. Les connaissances actuelles relatives à l'absorption du BPA par voie cutanée semblent contradictoires. Des travaux récents suggèrent un taux d'absorption de l'ordre de 45 % [33], alors qu'il était estimé à environ 10 % dans les études antérieures. Enfin, il existe très peu de données sur l'absorption et la toxicocinétique du BPA après une exposition par voie respiratoire. Celle-ci pourrait pourtant expliquer en partie la présence dans l'organisme de BPA libre, non métabolisé, en particulier dans le sang et l'urine [34].

Une fois absorbé par voie orale, le BPA se métabolise par conjugaison à l'acide glucuronique pour former le BPA-glucuronide, également appelé BPA-conjugué. La glucuronidation a principalement lieu dans l'intestin et est catalysée par l'enzyme codée par le gène UGT2B15 dont le polymorphisme pourrait être la cause de différences interindividuelles dans la capacité à métaboliser le BPA [13]. Une fois métabolisé, le BPA-conjugué se distribue dans l'ensemble des tissus, sans affinité pour un organe particulier.

Le BPA traverse la barrière placentaire et les concentrations mesurées dans les tissus fœtaux (sérum de la mère, liquide amniotique, sang du cordon ombilical) sont du même ordre de grandeur que celles mesurées chez la mère [35]. Le BPA se retrouve facilement dans la circulation fœtale du fait de sa faible affinité avec l' α -foetoprotéine. Par ailleurs, la β -glucuronidase présente dans le placenta et le foie fœtal, est susceptible d'entraîner une déconjugaison du BPA et ainsi une exposition du fœtus au BPA libre [36].

- [Élimination](#)

Chez l'homme, le BPA est majoritairement éliminé par la voie urinaire sous sa forme conjuguée. L'élimination est diphasique avec une première phase d'élimination rapide en 4,5-

8,5 heures après une exposition par voie orale. La seconde phase d'élimination est plus lente : entre 8,5 et 24 heures.

Bien que l'élimination urinaire du BPA-conjugué soit rapide et quasiment totale au bout de 24h, l'exposition fréquente au BPA pourrait contribuer à son accumulation dans l'organisme, notamment dans les tissus adipeux [37]. Certaines études suggèrent que le BPA ainsi stocké pourrait être déconjugué par la β -glucuronidase et remobilisé dans l'organisme sous sa forme libre [34;36]. Les études chez l'animal montrent cependant qu'il ne semble pas exister d'accumulation du BPA dans l'organisme au cours du temps [14].

- Métabolisme pendant la grossesse

L'effet de la grossesse sur la distribution du BPA dans l'organisme et sa métabolisation est peu connu. Plusieurs études ont cependant suggéré une diminution des concentrations urinaires en BPA au cours de la grossesse [6;27;38]. Une étude comparative des niveaux d'imprégnation par le BPA, mesurés chez les femmes enceintes et non enceintes, incluses dans l'enquête Nhanes, conduite entre 2003 et 2004, a mis en évidence une concentration moyenne légèrement inférieure chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non-enceintes [9]. Cependant, ces différences ne persistaient généralement pas une fois les résultats ajustés sur la créatinine.

Par ailleurs, les modifications de la fonction rénale au cours de la grossesse sont susceptibles de modifier les concentrations en BPA urinaires : l'augmentation de 50 % du taux de filtration glomérulaire, peut entraîner une diminution de la créatinine sérique et urinaire [39] ; *a contrario*, chez certaines femmes, l'augmentation de la sécrétion de l'hormone antidiurétique, peut entraîner une augmentation de la concentration en créatinine urinaire. L'ajustement des résultats de concentrations en BPA sur la créatinine est donc indispensable afin de prendre en compte les modifications de la dilution urinaire pendant la grossesse.

3.3.1.4 Effets sanitaires

Le BPA libre, non conjugué, est la forme biologiquement active, en termes d'effets oestrogénomimétiques. Dans la suite du paragraphe, le terme BPA se réfère donc au BPA-libre.

Les études épidémiologiques ayant recherché des liens entre le BPA et les effets sanitaires chez l'homme sont peu nombreuses et présentent des faiblesses méthodologiques limitant la portée de leurs conclusions [15]. Dans l'attente de nouvelles études épidémiologiques, l'expérimentation animale reste une source précieuse de données.

Le BPA est reconnu comme un agoniste des récepteurs aux œstrogènes α et β et comme un ligand apparenté au récepteur aux œstrogènes γ , dont on ignore les ligands naturels et les fonctions physiologiques [13]. Les effets du BPA ne sont pas limités aux effets oestrogénomimétiques. L'activation de l'expression de certains gènes au niveau embryonnaire et la prolifération des cellules séminomateuses humaines, pouvant induire des troubles de la fertilité ou la survenue de cancers, sont également évoquées.

Chez la femme adulte, les effets suspectés retenus dans l'expertise de l'Anses sont [14] :

- un effet sur le système reproducteur : diminution du nombre d'ovocytes et altérations de la qualité des ovocytes, observée dans un contexte de recours à la procréation médicalement assistée ;
- un effet sur le métabolisme lipidique et le système cardio-vasculaire : maladies coronariennes et diabète.

La période d'exposition prénatale au BPA apparaît comme particulièrement critique car elle est susceptible d'altérer le développement du fœtus et d'entraîner des effets précoces, pouvant avoir des conséquences pathologiques à distance de l'exposition. Selon les expertises collectives de l'Anses et de l'Inserm, les effets sanitaires avérés chez l'animal et transposable à l'homme d'une exposition prénatale sont les suivants [14;15] :

- des effets sur le système reproducteur femelle : augmentation de la survenue de kystes ovariens, apparition d'hyperplasies de l'endomètre, avancement de l'âge de la puberté, variations des taux d'hormones sexuelles et de l'expression des récepteurs de ces hormones ;
- des effets sur le développement cérébral et le comportement : modification du profil de neurodifférenciation, altérations des systèmes aminergique et glutamatergique, modification du nombre de neurones sensibles à l'ocytocine et à la sérotonine ;
- des effets sur le métabolisme lipidique : activation de la lipogénèse et augmentation de la lipidémie entraînant une tendance à la surcharge pondérale ;
- un risque de cancérogénicité : accélération de la maturation architecturale de la glande mammaire à l'âge adulte, développement de lésions hyperplasiques intracanalaires.

3.3.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques de BPA

L'élimination du BPA, une fois métabolisé, étant majoritairement rénale, la matrice urinaire, facilement accessible et recueillie de façon non invasive, est celle privilégiée dans les études incluant des dosages biologiques du BPA. En 2001, le *Center for Disease Control* (CDC) a réalisé la première étude de biosurveillance du BPA, à partir d'échantillons d'urine poolés. Depuis, de nombreuses études sont venues compléter ces premiers résultats et ont montré que, dans les populations étudiées, entre 80 % et 90 % des individus présentaient des niveaux détectables de BPA urinaire [34]. Ces taux sont cohérents avec le caractère ubiquitaire de l'exposition à cette substance.

D'autres études ont mesuré le BPA dans le sang, le sérum, la salive, les tissus adipeux, le liquide amniotique, le sang du cordon et le lait maternel. Dans ces tissus et liquides, le BPA était également détecté dans environ 80 % des échantillons analysés [40;41].

Dans l'organisme, le BPA est présent à la fois dans sa forme libre, forme du BPA dans l'environnement, et conjuguée, forme métabolisée du BPA qui reflète donc uniquement une exposition interne. La mesure du BPA total correspond à la somme des concentrations en BPA conjugué et BPA libre dans les échantillons biologiques analysés.

La présence de BPA libre dans des échantillons biologiques peut être liée :

- soit à une exposition très récente au BPA, non métabolisé au moment du prélèvement,
- soit à une métabolisation moindre du BPA, liée à des différences interindividuelles (susceptibilités génétiques, etc.),
- soit à une déconjugaison non enzymatique du BPA conjugué au cours du stockage des prélèvements biologiques,
- soit à une contamination externe par le matériel utilisé lors de la collecte ou du dosage (insert, etc.) [34].

La compréhension de l'origine du BPA libre mesuré dans les échantillons biologiques est importante avant toute interprétation des niveaux observés.

Le niveau de connaissances actuel ne permet pas d'interpréter, en termes d'effets sanitaires, les niveaux biologiques du BPA mesurés dans l'organisme. En effet, les connaissances relatives aux relations dose-réponse du BPA sont encore incomplètes et parfois contradictoires : des relations non-monotones semblent exister, en particulier aux faibles doses d'exposition.

En 2012, la Commission allemande de biosurveillance a néanmoins proposé une valeur seuil appliquée à la biosurveillance, pour la concentration urinaire de BPA total [42]. Cette valeur, nommée HBM-I (Human biomonitoring value), représente la concentration biologique en BPA en dessous de laquelle (selon les connaissances actuelles, de l'avis de la Commission allemande de biosurveillance), il n'y a aucun risque d'effets néfastes sur la santé et, par conséquent, aucun besoin d'action. Néanmoins, un dépassement de cette concentration ne signifie pas nécessairement qu'il existe un risque sur la santé ; la valeur HBM-I étant à considérer comme un niveau de contrôle (cf. 1.3.2.2). Cette valeur a été établie sur la base d'études toxicologiques et épidémiologiques disponibles, en particulier :

- les valeurs de référence³² établies dans le cadre de deux études de biosurveillance conduites en Allemagne chez l'enfant et l'adulte [43;44]. Les valeurs de référence (bornes supérieures de l'intervalle de confiance à 95% du 95ème percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation au sein de la population concernées) retenues étaient ainsi de 30 µg/L pour les enfants de 3 à 5 ans, de 15 µg/L pour les enfants de 6 à 14 ans et de 7 µg/L pour les adultes ;
- la dose journalière tolérable (DJT) de 50 µg/kg pc/j, proposée par l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) en 2006 et confirmée en 2011 [45]. En 2013, l'Anses recommandait de réviser cette DJT sur la base d'études évaluant les effets du BPA à des doses inférieures au NOAEL³³ de 5 mg/kg/j retenu par l'EFSA pour établir cette DJT. Dans le cadre de l'expertise collective pour l'évaluation du risque sanitaire du BPA, l'Anses proposait de retenir des NOAEL 50 à 200 fois plus faibles que le NOAEL retenu par l'EFSA pour établir la DJT de 50 µg/kg pc/j [14].

En 2015, suite à la proposition, en janvier 2014, par l'EFSA d'abaisser la DJT actuelle de 50 µg/kg pc/j à un niveau provisoire de 5 µg/kg pc/j [46], la Commission allemande de biosurveillance a proposé une nouvelle valeur HBM-I. Celle-ci s'élève désormais à 100 µg/L pour les enfants et à 200 µg/L pour les adultes. Cette valeur correspond à la concentration urinaire de BPA total (libre et conjugué), sans ajustement sur la créatinine.

Dans sa note d'appui scientifique et technique relative à la « Demande d'avis relatif à l'évaluation des risques pour la santé humaine du bisphénol A », l'Anses soulignait que malgré l'abaissement de la DJT établie par l'EFSA, des différences d'appréciation subsistent entre les deux agences quant au danger associé au BPA³⁴. L'Anses concluait que ces divergences ne pourraient être valablement levées que sur la base de l'analyse des conclusions de nombreux travaux de recherche menés de par le monde et que la preuve ultime des risques associés au BPA ne saurait être apportée qu'à moyen terme. Ainsi la valeur HBM-I proposée par la Commission allemande de biosurveillance reste controversée et ne peut être considérée que comme une valeur provisoire.

³² Valeur de concentration biologique en dessous de laquelle se situe environ 95 % de la population et qui traduit l'existence ou non d'une surexposition. Elle correspond à la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du 95^e percentile.

³³ Niveau maximal n'entraînant pas d'effet néfaste observé («No observed adverse effect level»).

³⁴ Note du 16 juin 2015 <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2015sa0049.pdf>

Par ailleurs, la concentration biologique en BPA urinaire présente une grande variabilité intra-individuelle, liée au métabolisme d'élimination du BPA, à la dilution urinaire et aux éventuelles expositions récentes [38]. Cette variabilité rend donc difficile l'interprétation individuelle d'un niveau d'imprégnation observé lors d'un prélèvement ponctuel. L'ajustement des teneurs en BPA sur la concentration de créatinine urinaire permet néanmoins de considérer l'impact de la dilution urinaire sur les concentrations mesurées [47;48].

3.3.2 Résultats des analyses descriptives

3.3.2.1 Résultats de dosage

Parmi les 1 800 femmes enceintes initialement sélectionnées pour le dosage du BPA, 36 ont été exclues du fait d'anomalies de volumétrie (n=24), d'anomalies d'identification (n=5), d'abandons de participation avec une demande de destruction rétrospective des données les concernant (n=6) et de tube cassé lors de la réalisation du dosage (n=1). Au final, 1 764 femmes enceintes ont fait l'objet d'un dosage de BPA.

L'analyse des caractéristiques de ces femmes enceintes a montré que les résultats produits devaient, après pondération et redressement, être représentatifs des niveaux d'imprégnation de la population cible des femmes enceintes ayant accouché en 2011, en France continentale.

Le BPA libre urinaire était détecté dans 33 % des échantillons et quantifié dans seulement 10,7 % des échantillons. Le 95^e percentile de la distribution du BPA libre était égal à 0,55 µg/L. La valeur maximale observée était de 108 µg/L.

Le BPA total était quant à lui détecté dans 90,2 % des échantillons et quantifié dans 73,8 % des échantillons. La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation par le BPA total était égale à 0,69 µg/L (0,87 µg/g de créatinine). Le 95^e percentile de la distribution du BPA total était égal à 5,28 µg/L (6,03 µg/g de créatinine). La valeur maximale observée était égale à 120 µg/L.

Les résultats d'imprégnation par le BPA total, ajustés et non ajustés sur la créatinine, sont présentés dans le tableau 11. En raison d'un taux de quantification très faible (seulement 10 % des échantillons présentant un niveau de concentration quantifiable en BPA libre), les résultats concernant le BPA libre ne sont pas présentés.

I TABLEAU 11 I

Distribution des concentrations urinaires de BPA total (µg/L) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	1 764	0,69	[0,64 ; 0,74]	< LOQ	0,30	0,75	1,63	3,10	5,28	[4,50 ; 6,72]
Âge (ans)										
<=24	251	0,80	[0,69 ; 0,92]	< LOQ	0,41	0,89	1,89	3,43	4,78	[3,73 ; 7,97]
25-29	589	0,73	[0,65 ; 0,83]	< LOQ	0,32	0,79	1,67	3,48	5,20	[4,31 ; 6,84]
30-34	620	0,59	[0,52 ; 0,68]	< LOQ	< LOQ	0,69	1,53	2,78	5,43	[3,48 ; 7,26]
>=35	285	0,73	[0,62 ; 0,85]	< LOQ	0,32	0,69	1,62	3,02	5,87	[3,84 ; 9,50]

Distribution des concentrations urinaires de BPA total (µg/g de créatinine) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	1 764	0,87	[0,82 ; 0,93]	< LOQ	0,43	0,92	1,74	3,32	6,03	[4,77 ; 7,03]
Âge (ans)										
<=24	251	0,93	[0,82 ; 1,05]	< LOQ	0,49	1,00	1,89	3,12	5,25	[3,18 ; 7,67]
25-29	589	0,89	[0,80 ; 1,00]	< LOQ	0,43	0,94	1,75	3,40	5,87	[4,33 ; 7,46]
30-34	620	0,76	[0,69 ; 0,85]	< LOD	< LOQ	0,82	1,54	3,07	4,99	[3,67 ; 7,10]
>=35	285	0,99	[0,85 ; 1,14]	< LOQ	0,46	1,00	1,88	4,17	6,71	[4,46 ; 8,23]

Les concentrations urinaires de BPA total n'étaient pas corrélées à l'âge des femmes enceintes. Les concentrations ajustées sur la créatinine avaient tendance à être légèrement plus élevées que les concentrations non ajustées.

3.3.2.2 Niveaux élevés

L'analyse des caractéristiques des femmes enceintes les plus exposées est réalisée uniquement à des fins d'illustration et de discussion des potentielles sources d'exposition susceptibles d'être à l'origine de surexpositions. Cette analyse n'a pas pour objectif de donner une interprétation individuelle des niveaux d'imprégnation élevés, et ne se substitue pas à l'analyse multivariée des facteurs déterminants les niveaux d'imprégnation présentée par ailleurs.

Parmi les 1 764 femmes enceintes pour lesquelles des dosages de BPA ont été réalisés, aucune ne dépassait la valeur seuil HBM-1 proposée pour les adultes par la Commission allemande de biosurveillance et révisée en 2015 (200 µg/L).

Le 99^e percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation au BPA total était égal à 20,21 µg/L. Parmi les 13 femmes enceintes dépassant cette valeur et pour lesquelles l'information était disponible, sept avaient accouché par césarienne, soit une proportion plus élevée que celle observée chez les autres femmes enceintes de l'échantillon (54 % vs. 14 %). Parmi ces treize femmes enceintes, cinq présentaient également un taux très élevé de BPA libre, qui participait à plus de 80 % de la concentration en BPA total. Enfin, six femmes enceintes avaient eu une pose de perfusion et/ou de sonde urinaire avant l'accouchement, soit un taux légèrement plus élevé que celui observé chez les autres femmes de l'échantillon, en particulier pour la pose de sondes urinaires (31 % vs. 13 %). Pour trois d'entre elles, les prélèvements d'urine avaient été réalisés après la pose de la perfusion (n=1) ou de la sonde urinaire (n=2), bien que le protocole ait recommandé d'effectuer le recueil d'urines dès l'admission, avant toute pose de dispositif médical. Pour ces sujets, l'existence d'une exposition ponctuelle récente, liée au relargage du BPA contenu dans les dispositifs médicaux, voire l'existence d'une contamination des prélèvements urinaires du fait d'un recueil par sonde urinaire ne pouvait être exclue.

3.3.2.3 Niveaux d'imprégnation par le BPA mesurés dans les études antérieures

Il existe peu d'études en France et à l'étranger relatives à l'imprégnation par le BPA des femmes enceintes. Les données disponibles sont issues d'études transversales ou de cohortes mère-enfant dans lesquelles des prélèvements biologiques, notamment urinaires, ont été réalisés à différents âges gestationnels ou au moment de l'accouchement. L'âge gestationnel semblant avoir peu d'impact sur les niveaux d'imprégnation par le BPA [31], il a été décidé d'inclure dans les comparaisons nationales et internationales, les données d'imprégnation disponibles, quelle que soit la période de grossesse considérée.

Par ailleurs, la méthode analytique couramment utilisée pour le dosage du BPA comprend un traitement enzymatique des échantillons par glucuronidase ou sulfatase qui ne permet pas de distinguer le BPA libre et conjugué. Ainsi, dans la plupart des études de biosurveillance, seuls les résultats de BPA total sont disponibles, ce qui ne permet pas d'identifier les éventuelles expositions récentes ou les défauts d'intégrité des échantillons, ni la part biologiquement active du BPA [34]. Dans la suite du document, seuls les niveaux d'imprégnation en BPA total, observés dans le cadre du volet périnatal de biosurveillance, seront donc comparés à ceux retrouvés dans des études similaires en France et à l'étranger.

a. Niveaux mesurés en France

Trois études réalisées en France, entre 2003 et 2007, ont mesuré les concentrations urinaires en BPA chez des femmes enceintes, en cours de la grossesse ou au moment de l'accouchement. Les niveaux médians (moyennes géométriques indisponibles dans deux de ces trois études) observés dans ces études étaient comparables :

- dans l'étude pilote du projet Elfe, réalisée en 2007 auprès de 254 femmes enceintes recrutées dans 30 maternités situées en Seine-Saint-Denis et en région Rhône-Alpes, la médiane de la distribution des concentrations en BPA total était de 2,5 µg/L et le 95^e percentile était égal à 115,4 µg/L [1]. L'étude pilote Elfe avait cependant suggéré l'existence d'une contamination des prélèvements urinaires liée au relargage du BPA contenu dans les sondes urinaires posées lors d'un accouchement par césarienne et utilisées pour le recueil des échantillons d'urine [2], aucune précaution particulière n'ayant été préconisée à ce sujet dans le cadre de l'étude pilote.
- dans la cohorte Eden (Étude des déterminants pré et post-natals du développement et de la santé de l'enfant), conduite entre 2003 et 2006 dans les hôpitaux universitaires de Nancy et Poitiers, la médiane de la distribution des concentrations en BPA total, mesurées auprès d'un sous-échantillon de 520 femmes enceintes, était égale à 2,5 µg/L, avec un 95^e percentile de 11 µg/L [3].
- dans un sous-échantillon de 191 mères incluses dans les cohortes Eden et Pelagie (Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance), la médiane de la distribution des concentrations en BPA total était égale à 2,7 µg/L, avec un 95^e percentile de 9,8 µg/L [49].

Dans le cadre de la cohorte Eden, les résultats de concentration en BPA étaient ajustés sur les conditions de collecte (jour et heure de prélèvement, saison, âge gestationnel, délai entre le prélèvement et la congélation). Pour des raisons de comparabilité avec les résultats du volet périnatal et de son étude pilote, les percentiles présentés ici portent sur les résultats non ajustés.

Le taux de détection du BPA total (environ 90 %) et les performances analytiques (LOD et LOQ) atteintes dans ces trois études étaient comparables à ceux du volet périnatal.

Les niveaux d'imprégnation par le BPA observés dans ces trois études (médiane d'environ 2,5 µg/L) étaient supérieurs au niveau mesuré dans le cadre du volet périnatal (med = 0,75 µg/L). Cependant, une fois ajustés sur la créatinine, les résultats d'imprégnation observés dans le

cadre de l'étude pilote Elfe (med = 1,9 µg/g de créatinine) et du volet périnatal (med = 0,92 µg/g de créatinine), présentaient des écarts plus faibles. De même, dans Eden et Pelagie, la médiane de la concentration en créatinine était égale à 1,1 g/L, soit un niveau plus élevé que celui mesuré dans le volet périnatal (0,94 g/L). Ainsi, dans Eden et Pelagie, le niveau médian de l'imprégnation par le BPA, ajusté sur la créatinine (med=1,1 g/L), serait plus faible, ce qui limiterait l'écart constaté avec le volet périnatal.

Les écarts observés avec les études antérieures françaises pourraient également s'expliquer par des différences méthodologiques entre les études :

- d'une part, dans le cadre des études Eden et Pelagie, les premières urines du matin étaient collectées, tandis qu'il s'agissait de prélèvement ponctuel dans le volet périnatal et son étude pilote ;
- d'autre part, la contamination possible de certains échantillons collectés dans l'étude pilote Elfe *via* les dispositifs médicaux pourrait expliquer, en partie, la différence de concentrations en BPA constatée avec le volet périnatal, en particulier pour les percentiles extrêmes de la distribution. La mise en évidence d'une contamination possible avait conduit à la mise en place de mesures correctives dans le cadre du volet périnatal, telle que la préconisation de la réalisation des prélèvements urinaires immédiatement lors de l'admission de la mère à la maternité par miction directe uniquement et avant toute pose de perfusion ou de sonde urinaire.

Ainsi, la comparaison des niveaux d'imprégnation par le BPA mesurés dans les études françaises doit être considérée avec précaution.

b. Niveaux mesurés dans les études étrangères

En Europe, dans le cadre du programme Democophes (*DEMONstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale*)³⁵, les concentrations urinaires de BPA ont été mesurées auprès de 639 mères (< 52 ans), incluses entre 2011 et 2012, dans 6 des 17 pays participant au projet [50]. Le dosage était réalisé à partir des premières urines du matin. Le taux de détection du BPA (90 %) était semblable dans cinq des pays participants, sauf au Luxembourg où le taux de détection était inférieur (50 %). D'après les auteurs de l'étude, cette différence pouvait néanmoins s'expliquer par le fait qu'au Luxembourg, la limite de détection était plus élevée que dans les autres pays. La moyenne géométrique de la concentration urinaire de BPA mesurée dans les six pays participants était égale à 1,78 µg/L (médiane = 1,94 µg/L). Les résultats de cette étude ont montré que les niveaux d'imprégnation étaient semblables dans ces différents pays ; le ratio entre la valeur moyenne la plus élevée (en Belgique, MG = 2,55 µg/L) et la plus faible (en Suède, MG = 1,30 µg/L) était égale à 1,96. Compte tenu de la population d'étude de ce programme européen (mères et enfants), ces résultats ont été considérés uniquement à titre indicatif pour la comparaison des niveaux d'imprégnation mesurés avec le volet périnatal. D'autres études antérieures conduites en Europe ont néanmoins permis d'estimer les niveaux d'imprégnation par le BPA spécifiquement chez les femmes enceintes. Au Danemark, la moyenne géométrique de la concentration urinaire en BPA mesurée auprès de 565 femmes enceintes incluses dans la cohorte mère-enfant conduite à Odense (Odense Child Cohort) était égale à 1,17 µg/L. Les dosages étaient réalisés à partir d'un prélèvement unique et ponctuel collecté entre 2011 et 2012 [51]. En Norvège, les résultats de la cohorte Moba (Norwegian Mother and Child Cohort Study) ont rapporté une concentration moyenne égale à 2,81 µg/L, pour un sous-échantillon de 110 femmes enceintes incluses entre 1999 et 2004 [4]. Cette moyenne a été calculée à partir de 10 échantillons poolés contenant chacun les prélèvements urinaires collectés auprès de 11 femmes différentes, entre la 17^e et 18^e semaine de gestation. Aux Pays-

³⁵ <http://www.eu-hbm.info/democophes#sthash.ZJPF9iK.dpuf>

Bas, les résultats de la cohorte Generation R, conduite à Rotterdam, ont mis en évidence un niveau d'imprégnation moyen par le BPA égal à 1,1 µg/L, auprès d'un sous-échantillon de 100 femmes enceintes, incluses entre 2004 et 2006, qui disposaient d'un prélèvement urinaire réalisé après la 20^e semaine de gestation [5]. En Espagne, l'analyse conduite auprès d'un échantillon de 479 femmes enceintes incluses dans la cohorte Inma (Infancia y Medio Ambiente), entre 2004 et 2006, a rapporté une concentration moyenne en BPA urinaire de 1,8 µg/L. Les prélèvements étaient réalisés au 3^e trimestre de la grossesse [6].

Outre Atlantique, une première étude réalisée en Californie auprès de 402 femmes enceintes incluses dans la cohorte mère-enfant Chamacos (Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas), a montré un niveau moyen d'imprégnation par le BPA moyen égal à 1,1 µg/L [7]. Deux prélèvements urinaires étaient réalisés chez la femme enceinte au cours de la grossesse (au cours de la première moitié puis de la seconde moitié de la grossesse). Une seconde étude, conduite entre 1999 et 2006, à New-York, auprès de 375 femmes enceintes incluses au troisième trimestre de la grossesse, a montré un niveau moyen d'imprégnation par le BPA égal à 1,8 µg/L [8]. Enfin, l'étude pilote de la cohorte National Children Study (NCS), a permis de mesurer l'imprégnation par le BPA de 506 femmes enceintes incluses entre 2009 et 2010. La moyenne géométrique de l'imprégnation par le BPA chez ces femmes était de 1,4 µg/L et le P95 était égal à 6,8 µg/L [52]. Plus récemment, au Canada, l'étude Mirec (*Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals*), conduite entre 2008 et 2011, auprès de 1 936 femmes enceintes, a rapporté une concentration moyenne en BPA urinaire, égale à 0,8 µg/L [10]. Les prélèvements urinaires étaient collectés au 1^{er} trimestre de la grossesse, de façon unique et ponctuelle. La concentration moyenne en BPA observée dans cette étude, sur un échantillon représentatif de femmes enceintes de la population canadienne, était proche de celle mesurée dans le cadre du volet périnatal.

I TABLEAU 12 I

Niveaux d'imprégnation par le BPA observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes (en µg/L urine)

Pays	Année	Population	Matrice	n	LOD (en µg/L)	MG ou P50 (en µg/L)	P95 (en µg/L)	% > LOD
France Volet périnatal	2011	Femmes enceintes	Urine	1 764	0,1	MG = 0,7 P50 = 0,8	P95 = 5,3	90,2 %
France [1]	2007	Femmes enceintes 93 et Rhône-Alpes	Urine	254	0,1	MG = 2,6 P50 = 2,5	P95 = 115,4	91,7 %
France [3]	2003-2006	Femmes enceintes Nancy, Poitiers	Urine	520	0,4	P50 = 2,5	P95 = 11,0	99,0 %
France [49]	2002-2006	Femmes enceintes Nancy, Poitiers et Bretagne	Urine	191	0,4	P50 = 2,7	P95 = 9,8	98,5 %
Danemark [51]	2011-2012	Femmes enceintes	Urine	565	0,1	MG = 1,2 P50 = 1,5	P95 = 7,5	89,7 %
Pays-Bas [5]	2004-2006	Femmes enceintes Rotterdam	Urine	100	0,3	MG = 1,1 P50 = 1,2	P95 = 8,6	82,0 %
Espagne [6]	2004-2006	Femmes enceintes	Urine	479	0,1	MG = 1,8 P50 = 1,8	P95 = 8,5	99,4 %
Norvège [4]	1999-2004	Femmes enceintes	Urine	110 ³⁶	0,3	MG = 2,8	ND	ND
Canada [10]	2008-2011	Femmes enceintes 1 ^{er} trimestre	Urine	1 936	0,2	MG = 0,8	P95 = 5,4	87,7 %
États-Unis [52]	2009-2010	Femmes enceintes 3 ^e trimestre	Urine	506	0,4	MG = 1,4 P50 = 1,3	P95 = 6,8	ND
États-Unis [7]	1999-2000	Femmes enceintes Californie	Urine	402	0,4	MG = 1,1	P95 = 4,5	~82%
États-Unis [8]	1999-2006	Femmes enceintes, New York	Urine	375	0,4	MG = 1,8	P95 = 9,0	94,0 %
États-Unis [9]	2003-2004	Femmes enceintes	Urine	86	0,4	MG = 2,5	P95 = 15,0	96,0 %
Europe (6 pays**) [50]	2011-2012	Mères d'enfants âgés de 5 à 12 ans	Urine	639	0,1-1,0	MG = 1,8 P50 = 1,9	P95 = 11,1	90,5 %

* ND = Non disponible ; ** Belgique, Danemark, Luxembourg, Suède, Slovénie, Espagne. Étude considérée à titre indicatif.

³⁶ Dosages réalisés sur 10 échantillons poolés (11 sujets par échantillon « poolé »).

3.3.3 Déterminants de l'imprégnation par le BPA

Compte tenu des taux importants de résultats censurés pour le BPA libre, seuls les déterminants de l'imprégnation par le BPA total ont pu être étudiés dans le volet périnatal. Dans la suite de cette section, le terme BPA se réfère donc au BPA total.

La liste des variables testées pour la recherche des déterminants et la procédure appliquée pour les sélectionner dans le modèle final (cf. § 2.7.5) sont détaillées en annexe 3. Parmi ces variables, certaines ont été sélectionnées *a priori*, qu'elles soient statistiquement significatives ou non, afin d'être forcées dans le modèle, compte tenu de leur influence connue sur l'exposition au BPA (le statut tabagique de la mère, la consommation d'eau en bouteille et d'aliments pré-emballés dans du plastique ou en conserves) et le type d'accouchement. Les autres variables sélectionnées dans le modèle final concernaient : la présence de revêtement en linoléum dans le logement, l'utilisation prolongée de la télévision (plus d'une heure par jour) et la consommation de vin pendant la grossesse.

Une association positive était observée entre la concentration de BPA mesurée dans les urines et :

- le **type d'accouchement** : par rapport aux femmes enceintes ayant accouché par voie basse de façon spontanée, l'imprégnation était augmentée de 35,8 % [10,5 ; 68,9] chez les femmes ayant accouché par césarienne ;
- la **consommation d'aliments pré-emballés** (emballages plastiques et conserves) : par rapport aux femmes enceintes consommant des aliments pré-emballés deux fois par mois ou moins, l'imprégnation était augmentée de 35,4 % [4,89 ; 76,4] chez les femmes en consommant plusieurs fois par jour ;
- l'**utilisation prolongée de la télévision** : par rapport aux femmes enceintes regardant peu la télévision, l'imprégnation était augmentée de 21,2 % [5,4 ; 38,8] chez les femmes qui regardaient la télévision plus d'une heure par jour ;
- la **présence de revêtement en linoléum dans le logement** : par rapport aux femmes enceintes qui n'avaient pas de revêtement en linoléum chez elles, l'imprégnation était augmentée de 19,4 % [3,6 ; 37,1] chez les femmes ayant ce type de revêtement dans leur logement, que les travaux aient été réalisés pendant la grossesse ou non ;
- la **consommation d'eau embouteillée** : par rapport aux femmes enceintes consommant moins de 1,5 L d'eau embouteillée par mois, l'imprégnation était augmentée de 19 % [3,9 ; 37,0] chez les femmes en consommant près de 1,5 L par jour ;
- la **consommation de vin pendant la grossesse** : par rapport aux femmes enceintes déclarant n'avoir jamais consommé de vin pendant la grossesse, l'imprégnation était augmentée de 29,5 % [7,9 ; 56,5] chez les femmes déclarant en avoir consommé moins d'une fois par semaine.

À l'inverse, bien que le BPA soit présent dans les filtres de cigarettes [26], une association négative était observée entre l'imprégnation par le BPA et la **consommation de tabac pendant la grossesse**.

I TABLEAU 13 I

Déterminants de l'imprégnation par le BPA ajustée sur la créatinine (variables qualitatives)

Variable qualitative	n (%)*	% Augmentation	IC95%
Niveau d'étude de la mère**			
Non scolarisé/primaire/collège/CAP ou BEP	301 (27,6)	Référence	-
Lycée filières générale, technique et professionnelle	335 (20,0)	9,6	[-6,5 ; 28,6]
Études supérieures	902 (52,4)	-9,3	[-23,9 ; 8,4]
Âge gestationnel**			
>=39 semaines	1 177 (74,5)	Référence	-
34-36 semaines	42 (3,4)	48,6	[-1,4 ; 124,8]
37-38 semaines	303 (22,1)	-7,4	[-20,0 ; 8,0]
Statut tabagique de la mère			
Non fumeuse, non exposée	676 (43,2)	Référence	-
Fumeuse pendant la grossesse	273 (18,8)	-20,8	[-33,9 ; -5,5]
Arrêt pendant la grossesse	59 (3,8)	-40,5	[-59,1 ; -12,5]
Arrêt avant la grossesse	367(22,1)	-12,7	[-25,3 ; 1,5]
Non fumeuse, exposée passivement	156 (12,1)	6,5	[-13,8 ; 31,7]
Type d'accouchement			
Voie basse spontanée	1 094 (73,1)	Référence	-
Forceps, spatules, ventouses	192 (11,4)	16,1	[-3,4 ; 39,2]
Césarienne	218 (15,5)	35,8	[10,5 ; 68,9]
Consommation des produits préemballés			
Deux fois ou moins par mois	185 (13,8)	Référence	-
Une fois par semaine	171 (12,0)	4,4	[-17,36 ; 31,6]
Plusieurs fois par semaine	663 (45,7)	11,8	[-5,38 ; 32,6]
Tous les jours	239 (17,4)	6,9	[-13,53 ; 31,8]
Plusieurs fois par jour	155 (11,1)	35,4	[4,89 ; 76,4]
Présence de revêtement en linoléum dans le logement			
Non	978 (76,6)	Référence	-
Oui	286 (23,4)	19,4	[3,6 ; 37,1]
Utilisation prolongée de la télévision (>1 heure par jour)			
Non	1 008 (72,6)	Référence	-
Oui	378 (27,4)	21,2	[5,4 ; 38,8]
Consommation de vin une fois l'état de grossesse connu			
Jamais	1 199 (85,6)	Référence	-
Moins d'un verre par semaine	169 (12,4)	29,5	[7,9 ; 56,5]
Un verre ou plus par semaine	21 (2,0)	21,5	[-34,7 ; 123,0]

* n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population ; ** variable d'ajustement forcée dans le modèle

I TABLEAU 14 I

Déterminants de l'imprégnation par le BPA ajustée sur la créatinine (variables quantitatives)

Variables quantitatives	Moyenne [P25 – P75]	Augmentation entre le P25 et P75 %	IC95%
Âge de la mère* (années)	30,1 [26,4 ; 33,9]	1,2%	[-11,0 ; 16,0]
IMC avant la grossesse* (kg/m ²)	24,0 [20,4 ; 26,3]	6,6%	[-5,1 ; 20,0]
Revenu mensuel du foyer* (€)	3 183 [2 196 ; 3 782]	-5,1%	[-17,0 ; 8,8]
Consommation d'eau en bouteille (nb de litres/mois)	25,2 [1,5 ; 42,0]	19,0%	[3,9 ; 37,0]

* variable d'ajustement forcée dans le modèle

Les analyses de sensibilité réalisées en supprimant les valeurs extrêmes (P99) des concentrations urinaires de BPA ou des variables explicatives continues (consommation d'eau en bouteille, etc.), ont montré que le modèle construit était stable.

3.3.4 Discussion

Dans le volet périnatal, le BPA libre était détecté dans 33 % des échantillons, soit un taux de détection très inférieur à celui observé dans l'étude pilote Elfe (74 %). Les résultats de l'étude pilote Elfe avaient cependant mis en évidence l'existence d'une contamination des prélèvements urinaires par les sondes urinaires contenant du BPA posées lors d'un accouchement par césarienne et utilisées pour le recueil des échantillons d'urine [2]. Ce constat avait conduit à la mise en place de mesures correctives dans le cadre du volet périnatal, telle que la préconisation de la réalisation des prélèvements urinaires immédiatement lors de l'admission de la mère à la maternité par miction directe uniquement et avant toute pose de perfusion ou de sonde urinaire. Néanmoins, pour 4,1 % des femmes enceintes incluses dans le volet périnatal, les prélèvements d'urines ont été réalisés à la suite de pose de dispositif médical. Parmi elles, 0,7 % avaient fait l'objet d'une pose de sonde urinaire susceptible d'être à l'origine d'un recueil des urines par sonde urinaire.

Dans le cadre du volet périnatal, le BPA total était détecté dans 90 % des échantillons, soit un taux de détection comparable à ceux observés dans les études conduites chez les femmes enceintes en France et à l'étranger [1;3-10;34]. Cependant, les niveaux moyens d'imprégnation mesurés dans le volet périnatal étaient inférieurs à ceux observés dans les études antérieures conduites chez des femmes enceintes à partir de prélèvement urinaires. L'écart constaté étant moindre mais persistant une fois les concentrations ajustées sur la créatinine urinaire. Les concentrations urinaires moyennes de BPA total mesurées dans le volet périnatal étaient néanmoins proches de celles observées dans l'étude Mirec, conduite auprès de femmes enceintes canadiennes entre 2008 et 2011 à partir de prélèvements urinaires uniques et ponctuels. Cette similarité en termes de temporalité de l'étude et de moyenne des niveaux de concentration mesurés, laisse supposer une éventuelle tendance à la réduction de l'exposition au BPA au cours des années 2000. Aux États-Unis, une diminution importante des concentrations urinaires en BPA et des expositions journalières au BPA, estimées en population générale dans le cadre de l'étude Nhanes, a été observée entre 2003-2004 et 2011-2012 [53]. La diminution de l'exposition au BPA observée y compris en France, pourrait s'expliquer par sa substitution dans les produits en contact avec les aliments (emballages plastiques, conserves, etc.), et ce avant l'application réglementaire de son interdiction. En effet, l'appel à contribution lancé par l'Anses en 2011 afin de recueillir des données sur les produits de substitution du BPA, a montré que plusieurs entreprises françaises et européennes disposaient d'un retour d'expériences concrètes sur les alternatives au BPA [54]. Parmi ces alternatives, certaines sont utilisées sur le marché européen et non-européen depuis plusieurs années, notamment le polyphénylsulfone utilisé depuis 2009 pour la fabrication des biberons [55] ou les résines de polyester utilisées depuis 2004 pour le revêtement intérieur des canettes et boîtes de conserve [56]. Néanmoins, bien que les études sélectionnées pour la comparaison des niveaux d'imprégnation aient été considérées selon la population d'étude (femmes enceintes) et la matrice utilisée pour le dosage (urine), des différences méthodologiques entre ces études sont également susceptibles d'expliquer les écarts de concentration observés [57]. Ces différences pouvaient concerner à la fois le recueil des prélèvements biologiques (premières urines du matin vs. prélèvement ponctuel, matériel utilisé, etc.) et la méthode de dosage (distinction des formes libre et conjuguée, améliorations analytiques dans le temps, etc.).

La recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation par le BPA total mesurés dans le volet périnatal montrait que la consommation d'aliments susceptibles d'avoir été en contact avec des matières plastiques ou des résines contenant du BPA au cours de la grossesse (aliments pré-emballés ou en conserves, eau en bouteilles ou bonbonnes et vin) était associée

à une augmentation de l'imprégnation. Toutefois, l'absence de relation monotone entre la quantité consommée et l'imprégnation observée pour la consommation d'aliments préemballés, d'eau embouteillée ou de vin amène à considérer ces résultats avec grandes précautions. De plus, le questionnaire alimentaire adressé à la mère à la maternité était initialement conçu pour évaluer les apports nutritionnels de la mère pendant la grossesse et non le conditionnement des aliments consommés. Ce thème manquant de précision, certains emballages alimentaires, notamment en verre, ont pu être considérés comme potentiellement exposant au BPA bien qu'en principe ils n'en contiennent pas. Par ailleurs, bien que le questionnaire ait été adressé le même jour que la collecte des échantillons urinaires, il n'était pas possible de savoir si la mère avait consommé des aliments en contact avec des matières plastiques ou des résines, au cours des heures ou des jours précédant la réalisation du prélèvement, ce qui constitue une information d'importance compte-tenu de la demi-vie courte du BPA. Enfin, en l'absence d'information relative au type de conditionnement des sodas et des boissons, sucrées ou non (en canette, brique, bouteille en plastique ou verre) dans le questionnaire, il n'a pas été possible de mettre en évidence une éventuelle association entre la consommation de ce type de boisson et l'imprégnation par le BPA.

Les expositions domestiques au BPA mises en évidence dans le volet périnatal étaient liées à la présence de revêtement en linoléum dans le logement et l'utilisation prolongée de la télévision (plus d'une heure par jour). Ces deux variables suggéraient l'existence d'une exposition au BPA par l'inhalation de BPA émis dans l'air intérieur à partir de ces équipements et matériaux présents dans le domicile, voire l'ingestion de poussières contaminées. Une exposition par absorption cutanée lors des contacts directs (pose ou manipulation) est également possible. L'augmentation de l'imprégnation par le BPA avec l'utilisation prolongée de la télévision pourrait être un indicateur de l'allongement du temps de présence au domicile. Néanmoins, dans le cadre de la cohorte Elfe, les concentrations en BPA dans l'air et les poussières intérieures des logements des femmes enceintes n'étaient pas disponibles. Ainsi, il n'était pas possible de porter un jugement sur la relation de causalité entre les expositions domestiques identifiées et l'imprégnation par le BPA.

Bien que le BPA soit utilisé dans les filtres de cigarettes, la consommation de tabac au cours de la grossesse était négativement associée avec le niveau moyen d'imprégnation des femmes enceintes dans le volet périnatal. Cette association concernait les femmes déclarant avoir fumé pendant une partie ou la totalité de leur grossesse, mais pas les femmes exposées passivement pendant la grossesse. Bien que cette observation ne semble pas cohérente, des résultats similaires avaient été mis en évidence aux États-Unis dans le cadre de l'étude Nhanes [29]. Le fait que dans ces deux études le statut tabagique ait été établi sur la base de données déclarées et n'ait pas été objectivé par une mesure de cotinine urinaire (métabolite de la nicotine), pourrait être à l'origine d'une erreur d'identification de l'exposition au tabac des femmes enceintes au cours des heures précédant la réalisation du prélèvement urinaire. En effet, dans le cadre de l'étude pilote Elfe, des différences avaient été observées entre le statut tabagique établi sur la base du dosage de la cotinine urinaire et celui établi à partir des déclarations de la mère. Ces différences allaient à la fois dans le sens :

- d'une sous-déclaration de la consommation de tabac par les femmes enceintes ; 4 % des femmes déclarant ne pas avoir fumé pendant la grossesse avait pourtant un niveau de cotinine urinaire correspondant à des fumeuses,
- d'une sous-estimation du dosage de la cotinine chez les femmes enceintes déclarant avoir fumé pendant leur grossesse ; 32 % d'entre elles ayant des dosages de cotinine correspondant à des non-fumeuses. Cette différence pourrait être liée à la demi-vie courte de la cotinine dans l'organisme (de 15 à 40 heures).

Cette difficulté à interpréter l'association entre l'imprégnation par le BPA et la consommation de tabac pourraient s'expliquer, en partie, par l'absence d'information concernant la

consommation de cigarettes au cours des heures ou jours précédant la réalisation du prélèvement urinaire, ce qui constitue une information d'importance compte-tenu de la demi-vie courte du BPA.

Les résultats du volet périnatal montraient également que le fait d'accoucher par césarienne était associé à une augmentation des concentrations urinaires de BPA des femmes enceintes. Cette association pourrait être liée à une exposition ponctuelle récente *via* les dispositifs médicaux utilisés en vue d'un accouchement par césarienne. En effet, 28 % des femmes du volet périnatal ayant accouché par césarienne avaient eu une pose de sonde urinaire contre seulement 6 % des femmes ayant accouché par voie basse. Néanmoins, comme prévu dans le protocole, peu d'échantillons ont été recueillis après la pose de matériel médical (4,1 %) et leur répartition selon le type d'accouchement ne montrait pas de différence significative. Les faibles effectifs concernés limitent cependant l'interprétation de ces résultats. Ainsi, l'exposition récente et ponctuelle au BPA contenu dans les dispositifs médicaux utilisés lors d'un accouchement par césarienne ne semble expliquer qu'en partie le résultat observé dans cette étude, ce qui suggère l'existence d'une association non décrite par les variables prises en compte dans l'analyse. Enfin, l'existence d'un lien entre l'exposition prénatale au BPA (dont cette étude ne peut documenter, compte tenu de la demi-vie du BPA) et les paramètres anthropométriques du nouveau-né susceptibles de conduire à un accouchement par césarienne, tel que l'augmentation du périmètre crânien, a été évoquée par certaines publications [49].

Les niveaux d'imprégnation par le BPA n'étaient pas associés avec l'âge de la mère, son IMC avant la grossesse, son niveau d'étude et le revenu mensuel du foyer. L'imprégnation des femmes enceintes par le BPA avait tendance à être plus élevée chez les femmes ayant accouché entre la 34^{ème} et la 36^{ème} semaine gestationnelle, par rapport à celle mesurée chez les femmes ayant accouché après la 39^{ème} semaine gestationnelle. Cette tendance est cohérente avec les observations faites dans les études précédentes réalisées chez les femmes enceintes, ayant suggéré une diminution des concentrations en BPA urinaires au cours de la grossesse [6;38].

Les associations mises en évidence dans le volet périnatal doivent être interprétées avec précautions car les études transversales ne permettent pas à elles-seules de déterminer la causalité entre les sources d'exposition potentielles étudiées et les niveaux d'imprégnation mesurés. Ceci est particulièrement le cas pour les biomarqueurs d'exposition à demi-vie courte, tel que le BPA, dosés à partir d'un prélèvement biologique unique et ponctuel. En effet, en raison de la forte variabilité circadienne des concentrations urinaires des phénols pour un même individu, il n'est pas possible d'exclure un risque d'erreur dans l'estimation de l'exposition individuelle au BPA [58]. Ainsi, l'absence d'association observée entre une source d'exposition potentielle et le niveau d'imprégnation par le BPA, ne signifie pas que cette source d'exposition doit être exclue. A l'inverse, la mise en évidence d'une association entre une source d'exposition et le niveau d'imprégnation par le BPA suggère la nécessité de poursuivre l'étude de cette voie d'exposition. Des études complémentaires associant un recueil des premières urines du matin, un dosage de la cotinine et une évaluation spécifique des expositions alimentaires au BPA, voire par voie d'inhalation, au cours des dernières 24 heures précédant la réalisation du prélèvement d'urine, permettraient de mieux quantifier les facteurs d'exposition au BPA.

3.3.5 Conclusion

Dans le cadre du volet périnatal, le BPA total était détecté chez la quasi-totalité des femmes enceintes incluses, ce qui confirme le caractère ubiquitaire de l'exposition à cette substance. Cependant, les niveaux de BPA total observés dans cette étude étaient inférieurs à ceux mesurés dans les précédentes études réalisées en France et l'étranger. Bien que ces résultats puissent être liés à des différences méthodologiques (évolution de la méthode de dosage, mode de recueil des prélèvements urinaires, population d'étude, etc.) entre les études, une

des hypothèses à considérer pourrait être la substitution progressive du BPA par d'autres substances, notamment par les bisphénols S ou F.

L'imprégnation par le BPA augmentait avec la consommation d'aliments susceptibles d'avoir été en contact avec des matières plastiques ou des résines contenant du BPA (aliments préemballés dans du plastique ou en boîtes de conserve, eau en bouteille ou en bonbonne et vin). Elle augmentait avec la présence de linoléum dans le logement et l'utilisation prolongée de la télévision. Ces deux variables suggéraient l'existence d'une exposition au BPA par l'inhalation de BPA potentiellement émis dans l'air intérieur à partir des équipements et matériaux présents dans le domicile, voire l'ingestion de poussières contaminées. En l'absence de mesures de concentrations en BPA dans l'air intérieur et les poussières des logements des femmes enceintes Elfe, il n'est cependant pas possible de porter un jugement sur la relation de causalité entre les expositions domestiques identifiées et l'imprégnation par le BPA. Les résultats du volet périnatal montraient également que le fait d'accoucher par césarienne était associé à des niveaux d'imprégnation par le BPA plus élevés qui pourraient en partie être liés à une exposition récente et ponctuelle au BPA contenu dans le matériel médical utilisé lors de ce type d'accouchement.

Références bibliographiques

1. Vandentorren S, Guldner L, Oleko A, Bidondo ML, Saoudi A, Fillol C, *et al.* Dosage des biomarqueurs en maternité dans le cadre de l'enquête pilote Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance), octobre 2007. France: Production scientifique InVS; 2013. 47 p.
2. Vandentorren S, Zeman F, Morin L, Sarter H, Bidondo ML, Oleko A, *et al.* Bisphenol-A and phthalates contamination of urine samples by catheters in the Elfe pilot study: implications for large-scale biomonitoring studies. *Environ Res* 2011;111(6):761-4.
3. Philippat C, Botton J, Calafat AM, Ye X, Charles MA, Slama R. Prenatal exposure to phenols and growth in boys. *Epidemiology* 2014;25(5):625-35.
4. Ye X, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe VW, Tiemeier H, *et al.* Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Hyg Environ Health* 2009;212(5):481-91.
5. Ye X, Pierik FH, Hauser R, Duty S, Angerer J, Park MM, *et al.* Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: the Generation R study. *Environ Res* 2008;108(2):260-7.
6. Casas M, Valvi D, Luque N, Ballesteros-Gomez A, Carsin AE, Fernandez MF, *et al.* Dietary and sociodemographic determinants of bisphenol A urine concentrations in pregnant women and children. *Environ Int* 2013;56:10-8.
7. Harley KG, Aguilar SR, Chevrier J, Tyler K, Aguirre H, Bradman A, *et al.* Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and body mass index in childhood in the CHAMACOS cohort. *Environ Health Perspect* 2013;121(4):514-6.
8. Hoepner LA, Whyatt RM, Just AC, Calafat AM, Perera FP, Rundle AG. Urinary concentrations of bisphenol A in an urban minority birth cohort in New York City, prenatal through age 7 years. *Environ Res* 2013;122:38-44.
9. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2011;119(6):878-85.
10. Arbuckle TE, Davis K, Marro L, Fisher M, Legrand M, LeBlanc A, *et al.* Phthalate and bisphenol A exposure among pregnant women in Canada--results from the MIREC study. *Environ Int* 2014;68:55-65.
11. United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO. State of the science of endocrine disrupting chemicals - An assessment of the state of the science of endocrine disruptors. Geneva, Switzerland: 2013. 296 p.
12. International Programme on Chemical Safety (W, IPCSPCS/EDC/02.2). Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva, Switzerland: 2002. 180 p.
13. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Effets sanitaires du bisphénol A - Connaissances relatives aux usages du bisphénol A. Maisons-Alfort: 2011. 311 p.

14. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Évaluation des risques du bisphénol A pour la santé humaine - Tome 1. Maisons-Alfort: 2013. 282 p.
15. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Reproduction et environnement - Expertise collective. Synthèse. Paris: 2011. 64 p.
16. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 2013;42:132-55.
17. Brede C, Fjeldal P, Skjevrak I, Herikstad H. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit Contam* 2003;20(7):684-9.
18. Le HH, Carlson EM, Chua JP, Belcher SM. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicol Lett* 2008;176(2):149-56.
19. Arnold SM, Clark KE, Staples CA, Klecka GM, Dimond SS, Caspers N, *et al.* Relevance of drinking water as a source of human exposure to bisphenol A. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2013;23(2):137-44.
20. Brenn-Struckhofova Z, Cichna-Markl M. Determination of bisphenol A in wine by sol-gel immunoaffinity chromatography, HPLC and fluorescence detection. *Food Addit Contam* 2006;23(11):1227-35.
21. Lambert C, Larroque M. Chromatographic analysis of water and wine samples for phenolic compounds released from food-contact epoxy resins. *J Chromatogr Sci* 1997;35(2):57-62.
22. Geens T, Roosens L, Neels H, Covaci A. Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. *Chemosphere* 2009;76(6):755-60.
23. Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Goeyens L, Lecomte P, *et al.* A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol* 2012;50(10):3725-40.
24. Salapasidou M., Samara C., Voutsas D. Endocrine disrupting compounds in the atmosphere of the urban area of Thessaloniki, Greece. *Atmospheric Environment* 2011;45(22):3720-9.
25. Flint S, Markle T, Thompson S, Wallace E. Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective. *J Environ Manage* 2012;104:19-34.
26. Jackson WJ, Darnell WR, inventors; Process for foaming cellulose acetate rod.US4507256 A. 1985 Mar 26.
27. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Bernert JT, Ye X, Silva MJ, *et al.* Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2011;119(1):131-7.

28. Geens T, Bruckers L, Covaci A, Schoeters G, Fierens T, Sioen I, *et al.* Determinants of bisphenol A and phthalate metabolites in urine of Flemish adolescents. *Environ Res* 2014;134:110-7.
29. Lakind JS, Naiman DQ. Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2011;21(3):272-9.
30. Marquet F, Payan JP, Beydon D, Wathier L, Grandclaude MC, Ferrari E. In vivo and ex vivo percutaneous absorption of ¹⁴C.-bisphenol A in rats: a possible extrapolation to human absorption? *Arch Toxicol* 2011;85(9):1035-43.
31. Geens T, Goeyens L, Kannan K, Neels H, Covaci A. Levels of bisphenol-A in thermal paper receipts from Belgium and estimation of human exposure. *Sci Total Environ* 2012;435-436:30-3.
32. Volkel W, Bittner N, Dekant W. Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metab Dispos* 2005;33(11):1748-57.
33. Zalko D, Jacques C, Duplan H, Bruel S, Perdu E. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere* 2011;82(3):424-30.
34. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect* 2010;118(8):1055-70.
35. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod* 2002;17(11):2839-41.
36. Ginsberg G, Rice DC. Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A? *Environ Health Perspect* 2009;117(11):1639-43.
37. Stahlhut RW, Welshons WV, Swan SH. Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *Environ Health Perspect* 2009;117(5):784-9.
38. Braun JM, Smith KW, Williams PL, Calafat AM, Berry K, Ehrlich S, *et al.* Variability of urinary phthalate metabolite and bisphenol A concentrations before and during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2012;120(5):739-45.
39. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(3):209-14.
40. Lee YJ, Ryu HY, Kim HK, Min CS, Lee JH, Kim E, *et al.* Maternal and fetal exposure to bisphenol A in Korea. *Reprod Toxicol* 2008;25(4):413-9.
41. Ye X, Kuklennyik Z, Needham LL, Calafat AM. Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006;831(1-2):110-5.
42. German HBM Commission. Substance monograph on bisphenol A (BPA) - reference and human biomonitoring (HBM) values for BPA in urine. Opinion of the Human

- Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency (UBA)..
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;55(9):1215-31.
43. Becker K, Goen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-Fuss H, Muller J, *et al.* GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health* 2009;212(6):685-92.
 44. Koch HM, Kolossa-Gehring M, Schroter-Kermani C, Angerer J, Bruning T. Bisphenol A in 24 h urine and plasma samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2009: a retrospective exposure evaluation. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012;22(6):610-6.
 45. European food safety authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to bisphenol A. *EFSA Journal* 2006;428:1-75.
 46. European food safety authority (EFSA). Endorsed for public consultation - Draft scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. Parma, Italy: 2014. 532 p.
 47. German HBM Commission. Standardization of substance contents in urine--creatinine. Statement of the Commission "Human Biomonitoring" of the Environmental Agency.. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005;48(5):616-8.
 48. World Health Organization. Biological monitoring of chemical exposure in the workplace - Guideline (Volume 1). Geneva,Switzerland: 1996. 300 p.
 49. Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, *et al.* Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ Health Perspect* 2012;120(3):464-70.
 50. Covaci A, Hond ED, Geens T, Govarts E, Koppen G, Frederiksen H, *et al.* Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: Overall results and determinants of exposure. *Environ Res* 2015;141:77-85.
 51. Frederiksen H, Jensen TK, Jorgensen N, Kyhl HB, Husby S, Skakkebaek NE, *et al.* Human urinary excretion of non-persistent environmental chemicals: an overview of Danish data collected between 2006 and 2012. *Reproduction* 2014;147(4):555-65.
 52. Mortensen ME, Calafat AM, Ye X, Wong LY, Wright DJ, Pirkle JL, *et al.* Urinary concentrations of environmental phenols in pregnant women in a pilot study of the National Children's Study. *Environ Res* 2014;129:32-8.
 53. Lakind JS, Naiman DQ. Temporal trends in bisphenol A exposure in the United States from 2003-2012 and factors associated with BPA exposure: Spot samples and urine dilution complicate data interpretation. *Environ Res* 2015;142:84-95.
 54. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Substitution du bisphénol A - Rapport d'étude. Maisons-Alfort: 2013. 201 p.
 55. Cloud. Biberons sans bisphénol A 100 % français. <http://www.biberons-cloud.fr/> mis à jour le 24/10/2014. consulté le 24/10/2014..

56. Moller L., Helweg C., Pratt C.H., Worup A., Skak C. Evaluation of alternatives for compounds under risk assessment in the EU, Bisphenol A. Danish Toxicology Centre, The Danish Environmental Protection Agency , 2004. 63 p.
57. Lakind JS, Levesque J, Dumas P, Bryan S, Clarke J, Naiman DQ. Comparing United States and Canadian population exposures from National Biomonitoring Surveys: bisphenol A intake as a case study. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2012;22(3):219-26.
58. Mahalingaiah S, Meeker JD, Pearson KR, Calafat AM, Ye X, Petrozza J, *et al.* Temporal variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations in men and women. Environ Health Perspect 2008;116(2):173-8.

3.4 Phtalates

L'imprégnation par les phtalates des femmes enceintes est une préoccupation de santé publique, compte tenu de l'exposition ubiquitaire à ces composés et de leurs effets potentiels sur le déroulement de la grossesse et sur la santé ultérieure de l'enfant, notamment sur la santé reproductive. Or, les données de biosurveillance des phtalates, incluant la période d'exposition *in utero*, sont parcellaires en France et inégales selon les phtalates étudiés. Les données disponibles sont en effet limitées actuellement à des études locales (Ile-de-France, Rhône-Alpes [1; 2], Nancy et Poitiers [3; 4]) voire étrangères (Europe [5], États-Unis [6] et Canada [7]).

Dans le cadre du volet périnatal, l'imprégnation des femmes enceintes par les phtalates a été mesurée à partir d'échantillons d'urine, recueillis immédiatement lors de leur admission en maternité pour l'accouchement. Ces mesures ont été réalisées auprès d'un sous-échantillon de 989 femmes enceintes incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe, en 2011, en France continentale.

3.4.1 Généralités sur les phtalates

3.4.1.1 Utilisations et réglementations

Les phtalates sont des diesters de l'acide orthophtalique utilisés depuis une cinquantaine d'années, notamment comme plastifiants destinés à assouplir les matériaux à base de PVC. Ils peuvent ainsi être présents dans de nombreux produits de consommation courante, tels que les emballages alimentaires, les jouets pour enfants et les revêtements de sol en vinyle, mais également dans les produits cosmétiques (parfums, déodorants, shampoings, vernis à ongle, etc.), les produits d'entretien ménagers, les peintures, les adhésifs, etc. Il est difficile de déterminer les usages spécifiques d'un phtalate particulier, d'autant que plusieurs phtalates peuvent être présents dans un même produit.

Les phtalates sont considérés comme des perturbateurs endocriniens (PE), notamment par le Programme des nations unies pour l'environnement (PNUE) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [8]. Les perturbateurs endocriniens sont des substances ou mélanges chimiques exogènes, d'origine naturelle ou artificielle, qui peuvent altérer le fonctionnement du système endocrinien et entraîner des effets néfastes sur l'organisme d'un individu ou sur ses descendants [9]. La plupart des phtalates sont par ailleurs classés en tant que substances toxiques pour la reproduction (catégorie 1B) dans le cadre du règlement européen n°1272/2008, relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

En France, l'usage des phtalates est encadré du fait de l'application du règlement REACH³⁷ (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), de réglementations sectorielles européennes déclinées en loi française et d'arrêtés spécifiques à la France :

- le règlement UE n°10/2011 du 14 janvier 2011 listant les substances autorisées à entrer dans la formulation des matériaux et objets en matière plastique destinées à être en contact avec des denrées alimentaires³⁸.

³⁷ Règlement CE n°1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances.

³⁸ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:012:0001:0089:FR:PDF>

- la directive 2009/48/CE du 18 juin 2009, déclinée en loi française par le décret n°2010/166, relative à la sécurité des jouets³⁹.
- le règlement CE n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009, relatif aux produits cosmétiques⁴⁰.
- la directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides⁴¹.
- le règlement UE n°528/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 établissant le code des douanes communautaire (code des douanes modernisé)⁴².
- le règlement CE n°1107/2009 du 21 octobre 2009, concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques⁴³.
- la directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau⁴⁴.
- le décret n°2006/1361 du 9 novembre 2006 relatif à la limitation de l'emploi de certains phtalates dans les jouets et les articles de puériculture, abrogé par décret n°2013/396 du 13 mai 2013 (art. 6)⁴⁵.
- l'arrêté du 9 novembre 1994 relatif aux matériaux et objets en caoutchouc au contact des denrées, produits et boissons alimentaires⁴⁶.
- l'arrêté du 28 mai 2009 modifiant l'arrêté du 30 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des produits de construction et de décoration contenant des substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques de catégorie 1 ou 2⁴⁷.

Les usages possibles et les réglementations s'appliquant aux phtalates étudiés dans le cadre du volet périnatal sont synthétisés dans le tableau 15.

³⁹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:170:0001:0037:fr:PDF>

⁴⁰ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:fr:PDF>

⁴¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:247:0021:0055:fr:PDF>

⁴² <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32013R0528>

⁴³ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:309:0001:0050:FR:PDF>

⁴⁴ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=URISERV:l28002b>

⁴⁵ <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006054690>

⁴⁶ <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005617100>

⁴⁷ <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020677416&dateTexte=20150707>

I TABLEAU 15 I

Utilisation et réglementation des phtalates étudiés dans le cadre du volet périnatal

Phtalates	Exemples d'utilisations	Classification	Réglementation
Di(2-ethylhexyl) Phtalate (DEHP)	Produits en PVC utilisés dans : - le bâtiment (tuyaux flexibles, bâtis de fenêtres, revêtements de sol, protections murales, isolants, robinets, bacs et pommeaux de douche, etc.), - l'automobile (enduits d'étanchéité, cuir synthétique, bas de caisse, tapis), - les emballages alimentaires plastiques (films, flacons), - les équipements médicaux (gants, cathéters, poches de sang, sondes urinaires), - les vêtements et accessoires pour l'habillement (chaussures, tissus imperméables), - les équipements électriques et électroniques, - les jouets et les articles de puériculture. Parfums, peintures, vernis, encres, laques, colles, anti-mousse dans l'industrie du papier, additif dans les céramiques, détergents, produits phytosanitaires.	Reprotoxique 1B Cancérogène 2B (Circ)	- Substance candidate à autorisation (SVHC*) et restriction d'usage dans les jouets et les articles pour enfants : règlement REACH - Usage restreint dans les matières plastiques destinées à entrer en contact avec des denrées alimentaires : règlement UE n°10/2011 - Interdit dans les cosmétiques : règlement CE n°1223/2009 - Interdit dans la composition des jouets ou des parties de jouets micro-structurellement distinctes : directive 2009/48/CE - Utilisation contrôlée dans les dispositifs médicaux : directive 2007/47/CE - Utilisation contrôlée dans les produits de construction et de décoration : arrêté du 28 mai 2009 - Usage limité dans les matériaux et objets en caoutchouc en contact des denrées alimentaires : arrêté du 9 novembre 1994 - Non autorisé dans les produits biocides et phytosanitaires règlements UE n°528/2013 et n°1107/2009 - Limite de concentration dans l'eau : directive 2000/60/CE
Butylbenzyl Phtalate (BBzP)	Produits en PVC rigide (revêtements de sol en vinyle, etc.) et en caoutchouc, adhésifs, colles, matériaux d'isolation et d'étanchéité (mastics et enduits), traitement du cuir et des textiles (imperméabilisants), peintures, encres, laques et gels pour cheveux.	Reprotoxique 1B	- Substance candidate à autorisation (SVHC*) et restriction d'usage dans les jouets et articles pour enfants : règlement REACH - Usage restreint dans les matières plastiques destinées à entrer en contact avec des denrées alimentaires : règlement UE n°10/2011 - Interdit dans les jouets et les articles de puériculture pouvant être mis à la bouche des enfants : décret 2006/1361 - Limité dans les dispositifs médicaux : directive 2007/47/CE - Interdit dans les cosmétiques : règlement CE n°1223/2009 - Usage limité dans les matériaux et objets en caoutchouc en contact des denrées alimentaires : arrêté du 9 novembre 1994

* SVHC (Substance of Very High Concern) : Substance jugée préoccupante du fait de propriétés cancérogène, mutagène, reprotoxique et/ou de perturbation endocrinienne et/ou de persistance dans l'environnement et/ou de bioaccumulation dans l'organisme. Dans le cadre du règlement REACH, le DEHP, le BBzP et le DnBP figurent, depuis le 28 octobre 2008, dans la liste des substances dites SVHC, nécessitant une déclaration d'utilisation.

I TABLEAU 15 (SUITE) I

Utilisation et réglementation des phtalates étudiés dans le cadre du volet périnatal

Phtalates		Exemples d'utilisations	Classification	Réglementation
Di-n-butyl (DnBP)	Phtalate	Produits en PVC et en polyuréthane : boîtes alimentaires destinées aux fours à micro-ondes, vaisselle jetable, revêtements de sol, câbles électriques. Adhésifs, colles, peintures, encres, matériaux de construction (enduits, mastic, mortiers à base de résine époxy), parfums, déodorants, soins pour cheveux, vernis à ongles, vêtements (boutons, fermetures Eclair), désinfectants, produits à usage métallurgique et insecticides.	Reprotoxique 1B	<ul style="list-style-type: none"> - Substance candidate à autorisation (SVHC) et restriction d'usage dans les jouets et articles pour enfants : règlement REACH - Usage restreint dans les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires : règlement UE n°10/2011 - Autorisé dans les jouets et les articles de puériculture pouvant être mis à la bouche des enfants : décret 2006/1361 - Interdit dans les cosmétiques : règlement CE n°1223/2009
Di-isononyl (DiNP)	Phtalate	Produits en PVC : câbles électriques, équipements automobiles (habitacles), semelles, emballages alimentaires. Matériaux de construction (enduits, mastics, etc.), encres, adhésifs, peintures, laques, industries du cuir, biocides. Produits en caoutchouc.	Non classé CMR	<ul style="list-style-type: none"> - Restriction dans les jouets et articles pouvant être mis à la bouche des enfants : règlement REACH - Autorisé dans les matières plastiques destinées à entrer en contact avec des denrées alimentaires : règlement UE n°10/2011 - Interdit dans les jouets et les articles de puériculture pouvant être mis à la bouche des enfants : décret 2006/1361 - Autorisé dans les cosmétiques : règlement CE n°1223/2009 - Interdit comme monomère dans les matériaux en caoutchouc en contact des denrées alimentaires : arrêté du 9 novembre 1994
Di-isobutyl (DiBP)	Phtalate	Mêmes usages que le DnBP Plastiques en nitro-cellulose et matériaux explosifs.	Reprotoxique 1B	<ul style="list-style-type: none"> - Non autorisé dans les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires : règlement UE n°10/2011 - Limité dans les dispositifs médicaux : directive 2007/47/CE - Non autorisé dans les produits biocides et phytosanitaires règlements UE n°528/2013 et n°1107/2009 - Autorisé dans les cosmétiques : règlement CE n°1223/2009
Di-éthyl Phtalate (DEP)		Cosmétiques, solvants	Non classé CMR	Non réglementé

* SVHC (Substance of Very High Concern) : Substance jugée préoccupante du fait de propriétés cancérigène, mutagène, reprotoxique et/ou de perturbation endocrinienne et/ou de persistance dans l'environnement et/ou de bioaccumulation dans l'organisme. Dans le cadre du règlement REACH, le DEHP, le BBzP et le DnBP figurent, depuis le 28 octobre 2008, dans la liste des substances dites SVHC, nécessitant une déclaration d'utilisation.

3.4.1.2 Exposition de la population

Les phtalates ne sont pas liés de manière covalente aux polymères des matériaux plastiques dans lesquels ils sont utilisés et peuvent donc facilement être relargués dans le milieu environnant. De plus, l'utilisation large et variée des phtalates est susceptible de conduire à une contamination ubiquitaire de l'environnement. Ainsi, l'exposition aux phtalates peut être liée à l'alimentation, à l'air intérieur ou encore aux contacts directs avec les équipements et produits dans lesquels ils sont présents.

- Les expositions alimentaires

L'expertise collective de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) rapporte que l'ingestion d'aliments ayant été en contact avec des emballages contenant des phtalates est la principale source d'exposition aux phtalates pour la population générale (près de 90 % de l'exposition totale) [10]. Cette source d'exposition concernerait principalement les phtalates de masse moléculaire élevée (phtalate à chaîne longue comprenant plus de sept atomes de carbone) du fait de leur caractère lipophile [11].

Les sources de contamination des denrées alimentaires par les phtalates sont multiples. La présence de phtalates dans les denrées alimentaires peut résulter de la migration des phtalates présents dans les emballages en plastique vers les aliments et les boissons [12]. Il existe toutefois peu de données relatives à la contamination des aliments directement imputable à la migration des phtalates présents dans les emballages alimentaires [13; 14]. Une part importante de la contamination peut également avoir lieu lors de la préparation des aliments (pain, plats cuisinés, fromages pasteurisés, etc.), du fait de l'utilisation d'ingrédients de base ayant eux-mêmes été en contact avec des matériaux contenant des phtalates ou de l'utilisation d'équipements et ustensiles en plastique (moules anti-adhésifs, plats, etc.) [15].

Un nombre limité d'études ont permis de décrire les niveaux de concentration des phtalates dans les denrées alimentaires et de quantifier l'exposition de la population générale *via* l'alimentation [13; 14]. L'Anses réalise actuellement une évaluation de l'exposition alimentaire aux phtalates pour la population générale française (*via* les données de l'EAT2 et INCA2), pour la population des femmes enceintes (*via* les données de EAT2 et de Eden) et pour les enfants non allaités de 0 à 3 ans (*via* l'étude de l'alimentation infantile lancée en 2010).

En Europe, les données disponibles montrent que les concentrations de phtalates sont très variables selon les composés et les groupes d'aliments [16; 17]. Le DEHP est à la fois le phtalate le plus souvent quantifié dans l'alimentation et celui qui présente les concentrations les plus élevées dans la majorité des aliments consommés. Compte tenu de son caractère lipophile, les aliments les plus contaminés par le DEHP sont les aliments riches en matières grasses tels que les produits laitiers, les viandes, les œufs et les huiles de cuisine (margarine, etc.) [13; 18]. Des concentrations élevées en DEHP dans la viande de volaille et certains légumes (légumes feuilles et légumes racines) sont également reportées dans la littérature [13; 18; 19]. Malgré la masse moléculaire élevée du DiNP, ce phtalate est très rarement mesuré à des niveaux de concentration quantifiables dans l'alimentation [20]. Néanmoins, les concentrations en DiNP dans les aliments semblaient augmenter au cours des dernières années [14].

Les phtalates sont faiblement présents dans les eaux de distribution au robinet et les eaux conditionnées en bouteilles en poly-téréphtalate d'éthylène (PET) et en verre. La présence de phtalates dans les eaux de distribution publique peut être liée à la ressource d'eau elle-même, en particulier les eaux de surface, mais également aux matériaux utilisés tout au long de la production, pour le captage, le traitement, l'acheminement et le stockage. Hormis le DEHP, les phtalates ne font pas partie des paramètres du contrôle sanitaire des eaux destinées à la

consommation humaine (EDCH). Les premières données françaises de contamination des eaux par les phtalates ont été produites dans le cadre de la campagne nationale de prélèvement et d'analyses des phtalates dans les eaux, initiée par le laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN). Ces données sont en cours d'évaluation par l'Anses dans le cadre de l'expertise collective commanditée par la Direction générale de la santé (DGS) [21].

La consommation de vin pourrait également être une source d'exposition aux phtalates, ceux-ci pouvant être présents dans les revêtements des cuves à vin [22].

- [Les expositions dans le logement](#)

Les phtalates sont utilisés dans de nombreux équipements et mobiliers présents dans les logements (équipements électroniques, revêtements de sol, peintures, etc). La présence dans l'air intérieur et les poussières domestiques de phtalates émis à partir de ces équipements et mobiliers constitue une voie d'exposition potentielle *via* l'inhalation ou l'ingestion involontaire. En France, des concentrations de phtalates dans l'air et les poussières intérieures ont été mesurées dans un échantillon de 30 logements dans le cadre de l'étude Ecos-PER, commanditée par l'Anses, entre 2010 et 2011 [23]. Des premières données de contamination de l'air et des poussières dans les écoles ont été produites par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) dans le cadre d'une étude pilote conduite sur un échantillon de 30 écoles [24]. Ces premières données françaises ont montré que les concentrations en phtalates mesurées dans les écoles ont tendance à être plus élevées que celles mesurées dans les logements. Ces études montraient également que le DEHP et le DiNP, principaux phtalates à chaîne longue, étaient les phtalates présentant les concentrations les plus élevées à la fois dans la phase particulaire de l'air intérieur et dans les poussières. Le DiBP, le DEP et le DnBP, phtalates de masse moléculaire faible (chaîne courte), étaient quant à eux les phtalates majoritairement mesurés dans la phase gazeuse de l'air intérieur.

- [Les expositions liées aux produits d'hygiène](#)

Certaines études ont mis en évidence l'existence d'une exposition aux phtalates lors de l'utilisation de vernis à ongle, de parfum, de maquillage, de produits de soin pour les cheveux (gel, etc.) ou encore de produits ménagers [25; 26]. Cette source d'exposition concernerait principalement les phtalates à chaîne courte (inférieure à 7 atomes de carbone), tels que le DEP, le DiBP, le DnBP et le BBzP [11].

- [Les expositions liées aux dispositifs médicaux](#)

Les dispositifs médicaux tels que les perfusions, les tubulures et les poches de sang ou d'urine, constituent également une source d'exposition potentielle aux phtalates, en particulier pour certains sous-groupes de populations (hémodialysés, donneurs et receveurs de plaquettes, enfants prématurés, etc.) [10]. L'instruction n° DGS/PP3/DGOS/PF2/2015/224 du 17 juillet 2015, vise à privilégier l'utilisation de tubulures contenant du DEHP à des niveaux de concentration les plus faibles possibles dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité.

- [Les autres sources d'exposition](#)

Une exposition aux phtalates peut également avoir lieu *via* l'ingestion de comprimés enrobés ou dragéifiés, tels que les médicaments gastro-résistants qui contiennent du DEP ou du DnBP [27].

3.4.1.3 Devenir dans l'organisme

- Absorption et distribution

L'expertise collective de l'Inserm rapporte que l'absorption des phtalates dépend de plusieurs facteurs parmi lesquels la dose, la voie d'exposition ainsi que la masse moléculaire du composé [10].

L'absorption des phtalates par voie orale est rapide et quasiment totale. Chez l'Homme, l'absorption digestive est d'environ 75 % pour le DEHP [28] et supérieure à 90 % pour le DnBP et le DiBP, 24 heures après l'exposition [29]. L'absorption cutanée concerne majoritairement les phtalates de faible masse moléculaire, tels que le DEP et le DnBP [30]. Si l'absorption cutanée semble moins importante pour les phtalates à chaîne longue, notamment pour le DEHP, la peau constitue néanmoins un réservoir important de phtalates *via* leur accumulation dans les follicules pileux. La peau est ainsi susceptible de contribuer à une exposition secondaire, notamment par ingestion involontaire des phtalates présents sur la peau lors de contacts main-bouche. Enfin, il existe très peu de données sur l'absorption et la toxicocinétique des phtalates après une exposition par voie respiratoire. Seules des études menées chez le rat sont disponibles et montrent que l'absorption s'élèverait à 1,5 %, 6 heures après une exposition aux phtalates sous forme d'aérosols [10].

Les phtalates se distribuent rapidement dans l'organisme sans affinité pour un organe ou tissu particulier, malgré le caractère lipophile des phtalates de masse moléculaire élevée. Une fois absorbés, les phtalates subissent plusieurs étapes de biotransformation. Dans un premier temps, le composé parent est hydrolysé en monoester simple *via* les estérases présentes notamment dans le tube digestif ou le foie. Ces monoesters sont ensuite oxydés par action des mono-oxygénases à cytochrome P450 puis d'autres oxydations peuvent avoir lieu pour former un dérivé oxo ou un aldéhyde [31]. Plusieurs phtalates peuvent avoir des métabolites communs : par exemple, le MnBP est un métabolite commun au DiBP, au DnBP et au BBP, bien qu'il soit métabolisé de manière moindre pour ce dernier chez l'homme.

Les phtalates sont capables de traverser la barrière placentaire et sont détectés dans le sang du cordon et les liquides amniotiques à des concentrations néanmoins plus faibles que celles mesurées dans les urines maternelles.

- Élimination

Chez l'Homme, les monoesters simples ou oxydés sont majoritairement éliminés par la voie urinaire, sous forme libre ou conjuguée à l'acide glucuronique. L'élimination des phtalates est diphasique avec une première phase d'élimination rapide (environ 4h après une exposition par voie orale) et une seconde phase plus lente après conjugaison à l'acide glucuronique (environ 14 h après une exposition par voie orale) [28]. *

Les phtalates de faible masse moléculaire tels que le DEP, le DnBP, le DiBP ou le BBzP, sont majoritairement éliminés sous forme de monoesters simples (MEP, MnBP, MiBP, MBzP [29]. En revanche, les phtalates de masse moléculaire élevée, tels que le DEHP ou le DiNP, sont majoritairement éliminés sous forme de métabolites hydroxylés ou oxydés [28; 32; 33]. Ainsi, 24 h après une exposition par voie orale, le MEHP, monoester simple formé lors de la métabolisation du DEHP, représente moins de 10 % du DEHP éliminé par voie urinaire, tandis que les formes hydroxylées et oxydées (MEHHP, MEOHP et MECPP) représentent à elles trois près de 60 % du DEHP éliminés par voie urinaire. Ces proportions évoluent néanmoins en fonction du temps et de la phase d'élimination. Entre 8h et 14h après une exposition par voie orale, les concentrations urinaires du MEHHP et du MEOHP sont respectivement 2 à 3 fois plus élevées que les concentrations urinaires du MEHP, tandis que passé 24 h, ces concentrations sont 5 à 9 fois plus élevées que celle du MEHP [28].

Les demi-vies d'élimination dans les urines dépendent du métabolite considéré ainsi que de la phase d'élimination. La demi-vie d'élimination du MEHP par voie urinaire est inférieure à 2 h lors de la première phase d'élimination et estimée à 5 h lors de la seconde phase d'élimination [28]. Les demi-vies d'élimination des métabolites hydroxylés ou oxydés sont plus longues ; elles sont d'environ 10 h pour le MEHHP et le MEOHP et d'environ 15 h pour le MECPP [28; 33].

- Métabolisme pendant la grossesse

L'effet de la grossesse sur la métabolisation et l'élimination des phtalates est peu connu. Les études ayant suivi les concentrations urinaires de phtalates ou de leurs métabolites au cours de la grossesse n'ont pas permis de mettre en évidence une tendance à l'augmentation ou à la diminution des concentrations [34-36]. Une étude comparative a par ailleurs montré que les niveaux d'imprégnation par les métabolites du DnBP, DiBP, DEP et BBzP, mesurés à la fois chez les femmes enceintes et non enceintes, incluses dans Nhanes, étaient similaires [37].

Néanmoins, les modifications de la fonction rénale au cours de la grossesse sont susceptibles de modifier les concentrations urinaires de phtalates. En effet, l'augmentation de 50 % du taux de filtration glomérulaire, peut entraîner une diminution de la créatinine sérique et urinaire [38] ; *a contrario*, chez certaines femmes, l'augmentation de la sécrétion de l'hormone antidiurétique, peut entraîner une augmentation de la concentration en créatinine urinaire. L'ajustement des résultats de concentration urinaires sur la créatinine est donc indispensable afin de prendre en compte les modifications de la dilution urinaire pendant la grossesse.

3.4.1.4 Effets sanitaires

Selon les expertises de l'Inserm et de l'Anses, les phtalates à chaîne courte sont souvent considérés comme plus toxiques que les phtalates à chaîne longue [10; 31]. Ces expertises rapportent un effet suspecté des phtalates sur [10; 31] :

- le système reproducteur masculin : altération des paramètres spermatiques (concentration et morphologie des spermatozoïdes), augmentation de la fragmentation de l'ADN du gamète mâle, diminution de la distance anogénitale et constat d'anomalies de l'appareil génital (hypospadias, cryptorchidie) chez le garçon à la naissance ;
- le système reproducteur féminin bien que peu d'études existent. Une relation positive faible entre l'exposition aux phtalates et un diagnostic d'endométriose ou de fibrome a été retrouvée dans quelques études mais reste controversée compte tenu de leurs limites méthodologiques. Les études récentes disponibles n'ont pas mis en évidence de lien entre l'exposition aux phtalates et la puberté précoce féminine ;
- la fonction thyroïdienne : des études *in vitro* ont montré des atteintes de la glande mammaire, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, en lien avec une exposition aux phtalates, mais celles-ci n'étaient pas observées chez l'homme. Une revue de la littérature des études *in vivo* semble nécessaire afin de préciser l'impact possible des phtalates sur l'obésité ou le métabolisme.

Dans le cas d'une exposition prénatal, les expertises de l'Inserm et de l'Anses rapportent l'existence d'études expérimentales chez le rat montrant une perturbation du développement des organes génitaux masculins. Ces effets sont susceptibles d'être transposable chez l'homme et auraient comme conséquences sur la progéniture masculine une baisse de la distance ano-génitale, une altération de la qualité spermatique, des risques de malformations urogénitales ou infertilité [39]. Cependant, des différences inter-espèces marquées de réponse aux phtalates ont été observées [40]. Chez l'humain, les études épidémiologiques ayant recherché des liens entre une exposition aux phtalates et les effets sanitaires sont peu

nombreuses et présentent des différences méthodologiques (population d'étude, type d'étude, effets sanitaires pris en compte, etc.) qui rendent difficile la synthèse des données disponibles.

Les phtalates sont susceptibles d'altérer le compartiment séminifère du fœtus, en particulier lors d'une exposition au cours du 2^e semestre de la grossesse. Ces effets, mis en évidence chez l'animal, sont également observés chez l'humain. Enfin, des études chez l'animal suggèrent l'existence d'un effet DOHaD (Developmental origins of health and diseases). En effet, une exposition précoce (pré- ou périnatale) aux phtalates pourrait perturber le développement de certains tissus ou organes, avec des conséquences sanitaires possibles à l'âge adulte voire même après plusieurs générations, par des mécanismes épigénétiques [41-43]. Ainsi, la période d'exposition prénatale aux phtalates apparaît comme particulièrement critique.

3.4.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques des phtalates

Depuis le début des années 2000, un nombre croissant d'études de biosurveillance, principalement conduites en Allemagne et aux États-Unis, ont montré la présence de phtalates dans l'organisme chez près de 100 % de la population générale [10; 11]. Ce constat est cohérent avec le caractère ubiquitaire de l'exposition à ces substances.

Compte tenu des difficultés analytiques liées au dosage des phtalates qui peuvent être présents partout jusque dans les laboratoires d'analyse, le dosage des métabolites est privilégié à celui des composés parents. En effet, la mesure des métabolites reflète uniquement une exposition interne et permet de se soustraire au problème des contaminations externes, notamment liées au matériel de collecte et d'analyse. De plus, les métabolites des phtalates, en particulier les métabolites oxydés, sont plus lipophiles et ont des demi-vies d'élimination plus longues que les substances mères. Les phtalates à chaîne longue tels que le DEHP ou le DiNP, ayant plusieurs métabolites sous forme de monomères simples ou oxydés (cf. § 3.4.1.3), il est important de mesurer les principaux métabolites présents dans les urines afin de pouvoir estimer l'exposition aux phtalates parents.

L'élimination des phtalates une fois métabolisés étant majoritairement rénale, la matrice urinaire, facilement accessible et recueillie de façon non invasive, est la matrice privilégiée dans les études incluant des dosages biologiques des phtalates [44]. La mesure urinaire des métabolites de phtalates reflète une exposition récente (< 24 heures) aux composés parents. Le niveau de connaissances actuel ne permet pas d'interpréter, en termes d'effets sanitaires, les niveaux biologiques des métabolites de phtalates mesurés dans l'organisme. En effet, les connaissances relatives aux relations dose-réponse des métabolites de phtalates sont encore incomplètes et parfois contradictoires.

En 2007, la Commission allemande de biosurveillance a néanmoins proposé une valeur seuil appliquée à la biosurveillance, pour les métabolites du DEHP présents dans des échantillons urinaires, valeur HBM-I [45] (cf. § 1.3.2.2 du présent rapport). Cette valeur représente la somme des concentrations biologiques en métabolites MEOHP et MEHHP en dessous de laquelle (selon les connaissances actuelles), il n'y a aucun risque d'effets défavorables sur la santé et, par conséquent, aucun besoin d'action. Pour des concentrations en MEOHP et MEHHP supérieures au HBM-1, le résultat du dosage est vérifié et s'il est confirmé, une démarche doit être entreprise afin d'identifier les sources potentielles d'exposition et les éliminer ou les réduire. La valeur HBM-1 doit être considérée comme un niveau de contrôle, plutôt que comme un seuil sanitaire. Dans le cas du DEHP, la Commission allemande de biosurveillance a dérivé le seuil HBM-1 [45]. Cette valeur dite HBM-I est à considérer comme un niveau de contrôle plutôt que comme un seuil sanitaire (cf. § 1.3.2.2). Elle a été établie sur la base des études toxicologiques et épidémiologiques disponibles, en particulier :

- les valeurs de référence⁴⁸ établies pour l'enfant et l'adulte par la Commission allemande de biosurveillance [46]. Les valeurs retenues étaient ainsi de 280 µg/L pour les enfants et de 50 µg/L pour les adultes ;
- une dose journalière tolérable (DJT) de 50 µg/kg pc/j proposée par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) pour les enfants et les adultes et une DJT de 20 µg/kg pc/j proposé par le Bureau européen des substances chimiques (ECB) pour les femmes en âge de procréer.

Ce travail a conduit à la proposition de trois valeurs HBM-1 pour la somme des métabolites (MEHHP et MEOHP) du DEHP mesurés dans les urines pour les enfants (6-13 ans), les femmes en âge de procréer et les autres adultes (cf. tableau 16).

Des valeurs de biomonitoring équivalent (BE) ont été développées pour certains phtalates (cf. tableau 16). Ces valeurs ont été élaborées pour être utilisées comme des valeurs de gestion à un niveau populationnel et ne peuvent être considérées qu'à titre indicatif [47; 48] (cf. § 1.3.2.2 du rapport).

I TABLEAU 16 I

Valeurs seuils appliquées à la biosurveillance disponibles pour les phtalates étudiés dans le volet périnatal (en µg/L urine)

Biomarqueur urinaire	HBM I	BE
Somme métabolites du DEHP (MEOHP, MEHHP)	500 µg/L (enfants) 300 µg/L (femmes enceintes) 750 µg/L (adultes) [45]	-
Somme métabolites du DEHP (MEHP, MEHHP, et MEOHP)		260 – 1 900 µg/L [49]
Somme métabolites du DEHP (MEHP, MEHHP, MEOHP et 5cx-MEPP)		400 – 2 900 µg/L [49]
Somme métabolites du DEHP (MEHP, MEHHP, MEOHP, 5cx-MEPP et 2cx-MMHP)		430 – 3 200 µg/L [49]
Somme métabolites du DiNP		1 500 – 3 600 µg/L [50]
MEP		18 000 µg/L [51]
MBzP		3 800 – 31 000 µg/L [51]
MBP		200 – 2 700 µg/L [51]

Les concentrations urinaires des métabolites des phtalates présentent une grande variabilité intra-individuelle, liées au métabolisme d'élimination des phtalates, à la dilution urinaire et aux éventuelles expositions récentes. Cette variabilité rend donc difficile l'interprétation individuelle d'un niveau d'imprégnation observé lors d'un prélèvement urinaire unique et ponctuel. L'ajustement des teneurs en phtalates sur la concentration de créatinine urinaire permet *a minima* de considérer l'impact de la dilution urinaire sur les concentrations mesurées [45; 52; 53].

3.4.2 Résultats des analyses descriptives

3.4.2.1 Résultats de dosage

Parmi les 1 000 femmes enceintes initialement sélectionnées pour le dosage des phtalates, onze ont été exclues du fait d'anomalies de volumétrie (n=3), d'abandons de femmes ayant demandé la destruction rétrospective des données les concernant (n=5) et de tube cassé lors de la réalisation du dosage (n=3). Au total, 989 femmes enceintes ont fait l'objet d'un dosage

⁴⁸ Valeur de concentration biologique en dessous de laquelle se situe environ 95 % de la population et qui traduit l'existence ou non d'une surexposition. Elle correspond à la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du 95^e percentile.

de phtalates et de leurs métabolites. L'analyse des caractéristiques de ces femmes enceintes a montré que les résultats produits, devraient, après pondération et redressement, être représentatifs des niveaux d'imprégnation de la population cible des femmes enceintes ayant accouché en 2011, en France continentale.

Compte tenu de la difficulté à doser les composés parents des phtalates, imputable notamment au caractère ubiquitaire de ces composés, seuls les résultats mesurés pour les métabolites de phtalates sont présentés ici.

En raison de sources d'exposition potentiellement différentes rapportées dans la littérature (majoritairement liées à l'alimentation pour les phtalates à chaîne longue et à l'utilisation de produits cosmétiques pour les phtalates à chaîne courte) [11], les sommes des métabolites du DEHP, du DiNP et des métabolites des phtalates à chaîne courte (PCC) ont été étudiées de façon distincte. Les sommes ont été calculées de la façon suivante : $\Sigma\text{DEHP} = \text{MEHP} + \text{MEOHP} + \text{MEHHP} + \text{MECPP}$; $\Sigma\text{DiNP} = \text{MOiNP} + \text{MHiNP} + \text{MCiOP}$; $\Sigma\text{PCC} = \text{MEP} + \text{MBzP} + \text{MnBP} + \text{MnBP}$. Les sommes ont été calculées pour chaque individu puis la distribution des résultats de cette somme a été calculée.

Les taux de quantification ($\%>\text{LOQ}$) et la distribution (moyenne géométrique (MG) et percentiles) des concentrations urinaires des métabolites de phtalates sont présentés dans le tableau 17. Pour les biomarqueurs présentant un faible pourcentage de quantification (moins de 60 % des échantillons présentant un niveau de concentration quantifiable), les moyennes n'ont pu être calculées.

Dans le volet périnatal, 99,6 % (pourcentage non pondéré) des femmes enceintes présentaient un niveau quantifiable pour au moins un métabolite de phtalates. Le MEP était à la fois le métabolite le plus souvent quantifié (90,2 %) et celui qui présentait les concentrations les plus élevées ; la moyenne géométrique de la concentration urinaire en MEP était égale à 35,4 $\mu\text{g/L}$, soit 48,4 $\mu\text{g/g}$ créatinine.

Au moins un métabolite du DEHP (MEHP, MEOHP, MEHHP et MECPP) était quantifié chez 92 % (pourcentage non pondéré) des femmes enceintes. La moyenne géométrique de la concentration urinaire totale des métabolites du DEHP était égale à 7,4 $\mu\text{g/L}$ (soit 10,0 $\mu\text{g/g}$ de créatinine) et le 95ème percentile de la distribution était égal à 177,1 $\mu\text{g/L}$ (soit 152,3 $\mu\text{g/g}$ de créatinine). Parmi les métabolites du DEHP, le MECPP était le plus quantifié (80,2 %) et présentait les concentrations les plus élevées.

Concernant le DiNP, 88 % (pourcentage non pondéré) des femmes du volet périnatal présentaient un niveau quantifiable pour au moins un métabolite du DiNP (MHiNP, MOiNP et MCiOP). La moyenne géométrique de la concentration urinaire totale des métabolites du DiNP était égale à 11,0 $\mu\text{g/L}$ (soit 15,0 $\mu\text{g/g}$ de créatinine) et le 95ème percentile de la distribution était égal à 276,9 $\mu\text{g/L}$ (soit 226,4 $\mu\text{g/g}$ de créatinine). Le métabolite du DiNP le plus souvent quantifié et aux niveaux les plus élevés était le MCiOP.

I TABLEAU 17 I

Distribution des concentrations urinaires de biomarqueurs de phtalates (en µg/L) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

Biomarqueur		%>LOQ	MG	IC95%MG	P25	P50	P75	P95	IC 95 % P95
DnBP	MnBP	82,2	5,0	[4,0 ; 6,2]	1,6	8,5	29,1	236,3	[170,4 ; 324,3]
DiBP	MiBP	83,1	4,3	[3,5 ; 5,4]	1,4	6,83	27,1	221,7	[161,5 ; 288,3]
BBzP	MBzP	66,6	0,8	[0,7 ; 1,0]	<LOQ	1,2	5,4	42,8	[32,2 ; 57,9]
DEP	MEP	90,2	35,4	[27,4 ; 45,4]	7,1	58,7	296,8	2 083,8	[1 341,5 ; 2 948,3]
DEHP	MEHP	70,8	1,6	[1,4 ; 1,8]	<LOQ	1,6	5,4	37,2	[28,8 ; 53,6]
	MEOHP	61,2	0,8	[0,7 ; 1,0]	<LOD	1,0	4,9	45,0	[33,5 ; 57,8]
	MEHHP	69,1	1,2	[0,9 ; 1,4]	<LOD	1,7	7,01	57,3	[41,5 ; 81,4]
	MECPP	80,2	3,0	[2,5 ; 3,7]	0,9	4,5	15,2	93,9	[59,1 ; 121,4]
	ΣDEHP*	-	7,4	[6,2 ; 8,6]	2,2	8,3	28,7	177,1	[137,3 ; 312,0]
DiNP	MHiNP	70,4	2,1	[1,7 ; 2,6]	<LOQ	3,3	15,3	91,0	[70,3 ; 106,2]
	MOiNP	18,0	NC**	-	<LOD	<LOD	<LOQ	8,8	[4,7 ; 12,7]
	MCiOP	82,2	5,2	[4,2 ; 6,3]	1,8	7,5	23,2	165,9	[131,2 ; 200,9]
	ΣDiNP†	-	11,0	[9,1 ; 13,0]	3,4	13,3	45,4	276,9	[214,9 ; 320,9]

Distribution des concentrations urinaires de biomarqueurs de phtalates (en µg/g de créatinine) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

Biomarqueur		%>LOQ	MG	IC95%MG	P25	P50	P75	P95	P95 [IC 95 %] % P95
DnBP	MnBP	82,2	6,9	[5,7 ; 8,3]	2,7	11,1	29,0	218,1	[151,7 ; 281,2]
DiBP	MiBP	83,1	5,9	[4,9 ; 7,2]	2,3	8,6	29,3	194,7	[140,7 ; 275,3]
BBzP	MBzP	66,6	1,1	[1,0 ; 1,3]	<LOQ	1,5	5,1	38,7	[30,8 ; 49,1]
DEP	MEP	90,2	48,4	[37,9 ; 61,5]	10,4	81,4	346,7	2 570,9	[1 661,9 ; 4 723,6]
DEHP	MEHP	70,8	2,2	[1,9 ; 2,5]	0,8	2,3	6,9	41,1	[24,9 ; 64,9]
	MEOHP	61,2	1,1	[0,9 ; 1,3]	<LOQ	1,4	4,9	37,7	[26,5 ; 49,7]
	MEHHP	69,1	1,6	[1,3 ; 1,9]	<LOQ	2,4	7,8	44,6	[29,7 ; 67,9]
	MECPP	80,2	4,1	[3,5 ; 5,0]	1,4	6,6	16,6	81,0	[65,3 ; 103,4]
	ΣDEHP*	-	10,0	[8,6 ; 11,5]	3,7	11,3	30,4	152,3	[109,3 ; 217,8]
DiNP	MHiNP	70,4	2,9	[2,3 ; 3,6]	<LOQ	4,4	16,5	86,3	[68,6 ; 107,7]
	MOiNP	18,0	NC**	NC	<LOD	<LOD	<LOQ	7,1	[3,8 ; 10,1]
	MCiOP	82,2	7,1	[5,9 ; 8,5]	2,6	9,2	29,2	147,0	[118,4 ; 188,5]
	ΣDiNP†	-	15,0	[12,6 ; 17,7]	4,9	17,2	52,5	226,4	[183,6 ; 305,4]

* ΣDEHP = somme des métabolites MEHP, MEOHP, MEHHP et MECPP ; ** NC : moyenne géométrique non calculée du fait du taux important de censure (%> LOQ inférieur à 60 %) ; † ΣDiNP = somme des métabolites MHiNP, MOiNP et MCiOP

Les résultats des différents percentiles, détaillés par tranche d'âge, pour chaque métabolite de phtalate sont présentés en annexe 4.

3.4.2.2 Corrélations entre les niveaux de concentration des différents phtalates et leurs métabolites

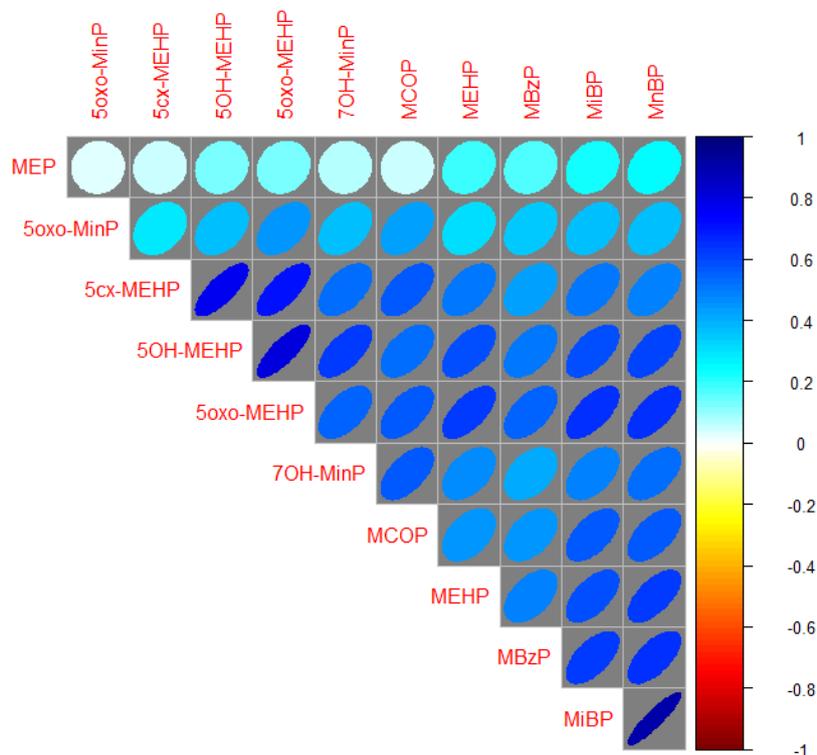
Le profil d'imprégnation des femmes enceintes par les différents métabolites de phtalates a été étudié. La figure 1 présente les coefficients de corrélation entre les concentrations urinaires des métabolites de phtalates mesurées chez un même sujet (corrélation de Spearman) ; la couleur représente l'intensité de la corrélation linéaire et la forme en ellipse est inversement proportionnelle à l'incertitude entourant cette corrélation. Ainsi l'interprétation des corrélations entre les composés se fait de la façon suivante : la corrélation entre le MEP et le 5oxo-MinP (MEOHP), située sur le graphique en 1ère ligne et 1ère colonne, est proche de 0 (couleur blanche) et l'incertitude autour de celle-ci est très élevée (large cercle). A contrario, la corrélation entre le MiBP et le MnBP, située sur le graphique en dernière ligne dernière colonne, est positive et proche de 1 (couleur bleu foncé) et son incertitude est faible (ellipse très resserrée).

Généralement, les concentrations urinaires des métabolites de phtalates étaient linéairement corrélées entre elles, en particulier pour les métabolites d'un même composé parent (ex.

métabolites du DEHP). Les monesters oxydés du DEHP (MEOHP/5oxo-MEHP, MEHHP/5OH-MEHP et MCPP/5cx-MEPP) étaient davantage corrélés qu'avec le monoester simple, le MEHP. Ce constat était cohérent avec les observations faites dans les études de biosurveillance antérieures [11]. En outre, les concentrations urinaires des MiBP et MnBP, métabolites du DiBP et du DnBP, présentaient également un taux de corrélation élevé (près de 100 %), ce qui est cohérent avec les applications et les propriétés chimiques communes de ces deux phtalates. En revanche, aucune corrélation n'était retrouvée pour le MEP et les autres métabolites de phtalates. Ce constat était également cohérent avec les observations faites dans le programme Democophes (DEMONstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale) [54]. Cette absence de corrélation pourrait s'expliquer par des applications différentes du DEP (utilisé principalement dans les produits cosmétiques) par rapport aux autres phtalates.

I FIGURE 1 I

Profil d'imprégnation par les phtalates des femmes enceintes françaises en 2011



Les ratios calculés pour chaque sujet entre le monoester simple du DEHP (le MEHP) et chacun des métabolites hydroxydés du DEHP mesurés (les MEOHP, MEHHP et MECPP) sont présentés dans le tableau 18.

I TABLEAU 18 I

Ratio entre les métabolites du DEHP calculés pour chaque sujet

Ratio	Ratio minimum	Ratio maximum	Moyenne arithmétique
MEHP : MEOHP	1 : 0,01	1 : 42,9	1 : 1,7
MEHP : MEHP	1 : 0,01	1 : 187,4	1 : 3,4
MEHP : MECCP	1 : 0,01	1 : 490,4	1 : 9,5
MEHP : MEOHP	1 : 0,01	1 : 102,5	1 : 2,1

Les écarts observés démontraient l'existence d'une variabilité inter-individuelle importante des ratios calculés chez les femmes enceintes incluses dans le volet périnatal. Cette variabilité pourrait s'expliquer par le mode de recueil des urines qui consistait en un prélèvement unique et ponctuel réalisé au moment de l'admission de la mère à la maternité. Contrairement au recueil des premières urines du matin, ce mode de recueil ne permettait pas d'homogénéiser l'heure de la collecte, élément d'importance compte-tenu des demi-vies courtes des métabolites du DEHP et des évolutions au cours de la journée des ratios entre les différents métabolites.

3.4.2.3 Niveaux élevés

L'analyse des caractéristiques des femmes enceintes les plus exposées est réalisée uniquement à des fins d'illustration et de discussion des potentielles sources d'exposition susceptibles d'être à l'origine de surexpositions. Cette analyse n'a pas pour objectif de donner une interprétation individuelle des niveaux d'imprégnation élevés et ne se substitue pas à l'analyse multivariée des facteurs déterminants les niveaux d'imprégnation présentée par ailleurs.

Le 99^e percentile (P99) de la distribution des concentrations urinaires de la somme des métabolites du DEHP était égal à 878 µg/L, soit un niveau bien plus élevé que la valeur BE proposée en 2009 [49]. L'analyse des réponses aux questionnaires des 10 femmes enceintes présentant des concentrations supérieures au P99 a permis d'identifier certains facteurs potentiels de surexposition aux phtalates, à la fois ponctuelle (pose de perfusion et/ou de sonde urinaire) et chronique, liée aux modes de vie. Parmi ces dix femmes, six avaient eu une pose de perfusion et/ou de sonde urinaire avant l'accouchement, soit un taux plus élevé que celui observé chez les autres femmes de l'échantillon (67 % vs. 14 % pour la pose de perfusion et 22 % vs. 2 % pour la pose de sonde urinaire). Pour quatre d'entre elles, les prélèvements d'urine avaient été réalisés après la pose de ces dispositifs médicaux, bien que le protocole ait recommandé d'effectuer le recueil d'urines dès l'admission, avant pose de perfusion ou de sonde urinaire. Ainsi, pour ces femmes enceintes, l'existence d'une exposition ponctuelle récente, liée au relargage des phtalates contenu dans les dispositifs médicaux, voire l'existence d'une contamination des prélèvements urinaires du fait d'un recueil par sonde urinaire ne pouvaient être exclues.

Les sources d'exposition chroniques aux phtalates identifiées chez ces dix femmes concernaient le temps quotidien consacré aux tâches ménagères, indicateur proxy de l'utilisation de produits ménagers (cinq femmes déclaraient y consacrer plus de deux heures par jour), l'utilisation de peinture pendant la grossesse (n=6), l'utilisation de produits de soins, en particulier pour le traitement des cheveux (produits de coloration, décoloration, défrisage) (n=5). Ces proportions étaient plus élevées que chez les autres femmes de l'échantillon, respectivement 63 % vs. 22 % pour les tâches ménagères, 75 % vs. 51 % pour l'utilisation de peinture, 71 % vs. 48 % pour les produits de traitement des cheveux, mais les différences observées étaient uniquement factuelles.

Par ailleurs, 16 femmes enceintes parmi les 989 ayant fait l'objet d'un dosage de phtalates, dépassaient la valeur seuil HBM-1 proposée par la Commission allemande de biosurveillance pour la somme des métabolites du DEHP chez les femmes en âge de procréer (300 µg/L). La valeur HBM-1 est considérée par la Commission allemande de biosurveillance qui a proposé cette valeur comme un niveau de contrôle. En l'absence de niveau HBM-2 pour les métabolites du DEHP, la Commission allemande de biosurveillance recommande qu'en cas de dépassement de la valeur HBM-1, une vérification du résultat de dosage soit faite à travers la réalisation de nouvelles mesures. Si le dépassement de la valeur HBM-1 est confirmé, la Commission allemande de biosurveillance préconise d'entreprendre une démarche afin d'identifier les sources potentielles d'exposition, de les éliminer ou de les réduire. Toutefois, la réalisation de dosages de métabolites de phtalates dans les urines n'est pas réalisable en routine en France et il n'existe pas à l'heure actuelle de préconisations concernant des mesures de prévention des expositions au DEHP, bien que plusieurs facteurs d'exposition soient suspectés : produits d'hygiène (cosmétique et produits ménagers) et consommation d'aliments conservés dans des emballages plastiques. De plus, cette étude a pour vocation d'avoir une vision agrégée de l'exposition et il est difficile d'interpréter des valeurs élevées mesurées à partir d'un prélèvement urinaire unique et ponctuel, particulièrement en l'absence d'information concernant l'heure du recueil et les expositions potentielles au cours des heures précédentes. Aussi, devant cette situation, aucun retour vers les femmes concernées n'a été effectué par l'UM Elfe.

Pour les autres phtalates, les principaux facteurs d'exposition ont également été recherchés chez les femmes enceintes dont les niveaux d'imprégnation par ces métabolites dépassaient le 99ème percentile (P99) de la distribution.

Concernant les métabolites du DiNP, 13 femmes enceintes présentaient des niveaux d'imprégnation supérieurs au P99 de la somme des métabolites, égal à 474,4 µg/L ; cette valeur était inférieure à la valeur BE développée en 2001 [50]. Parmi les femmes enceintes dépassant cette valeur, 12 disposaient d'informations relatives aux expositions potentielles récentes ou au cours de la grossesse. Parmi elles, neuf femmes enceintes avaient eu une pose de perfusion (n=8) et/ou de sonde urinaire (n=1) avant l'accouchement, soit un taux comparable à celui observé chez les autres femmes de l'échantillon. Aucune de ces femmes n'avait fait l'objet d'un prélèvement d'urine après la pose de perfusion ou de sonde urinaire. Huit déclaraient avoir utilisé de la peinture au cours de la grossesse, soit un taux supérieur à celui observé chez les autres femmes de l'échantillon (72,7 % vs. 50,8 %). Six déclaraient utiliser quotidiennement plus de cinq produits cosmétiques (maquillages, crèmes, etc.), soit un taux également supérieur à celui observé chez les autres femmes de l'échantillon (50,0 % vs. 24,6 %). Les différences observées étaient néanmoins uniquement factuelles.

Concernant les métabolites des phtalates à chaîne courte (MEP, MiBP, MnBP, MBzP), 29 femmes enceintes présentaient des niveaux d'imprégnation supérieurs au P99 pour au moins un métabolite dosé. Les P99 observés dans le volet périnatal pour ces substances étaient respectivement de 8 292,5 µg/L pour le MEP, de 708,9 µg/L pour le MiBP, de 737,7 µg/L pour le MnBP et de 159,1 µg/L pour le MBzP, soit des valeurs bien plus élevées que les valeurs BE proposées en 2009 pour ces composés [51]. Généralement, les femmes enceintes les plus exposées présentaient un niveau élevé conjointement pour plusieurs métabolites ; les corrélations concernaient particulièrement les MiNP, MnBP et MBzP. Les informations relatives aux sources d'exposition potentielles aux phtalates étaient disponibles pour 23 des femmes enceintes les plus imprégnées. Parmi elles, 18 femmes enceintes avaient eu une pose de perfusion et/ou de sonde urinaire avant l'accouchement, soit un taux légèrement plus élevé que celui observé chez les autres femmes de l'échantillon, en particulier pour la pose de sondes urinaires (30,4 % vs. 12,9 %). Pour quatre d'entre elles, les prélèvements d'urine avaient été réalisés après la pose de ces dispositifs médicaux, ce qui laissait supposer l'existence d'une exposition ponctuelle récente liée au potentiel relargage des phtalates contenu dans ces dispositifs, voire d'une contamination des prélèvements urinaires du fait d'un

recueil par sonde urinaire. Bien que certaines sources d'exposition aient été identifiées chez ces femmes enceintes, telles que la présence de revêtements en plastique dans le logement (n=7), l'utilisation fréquente de cosmétiques (n=7), la consommation fréquente d'aliments pré-emballés (n=4), la durée quotidienne des tâches ménagères supérieure à deux heures (n=7), etc., la proportion des femmes enceintes concernées n'était pas supérieure à celle observée chez les autres femmes de l'échantillon. Par ailleurs, trois femmes enceintes concernées par un taux élevés de métabolites de PCC ne présentaient aucun facteur d'exposition identifié dans la littérature et renseigné dans le cadre de la cohorte Elfe.

3.4.2.4 Niveaux d'imprégnation par les phtalates mesurés dans les études antérieures

Il existe peu d'études en France et à l'étranger relatives à l'imprégnation par les phtalates et leurs métabolites chez les femmes enceintes ou en âge de procréer. De plus, les données disponibles sont inégales selon les phtalates et métabolites étudiés. Elles concernent ainsi peu souvent les métabolites du DiNP, encore très rarement dosés dans les études de biosurveillance compte tenu de l'usage récent de ce phtalate.

La grossesse semblant avoir peu d'impact sur les niveaux d'imprégnation par les métabolites de phtalates (cf. § 3.4.1.3), il a été décidé d'inclure dans les comparaisons nationales et internationales, les données d'imprégnation disponibles à la fois pour les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, quelle que soit la semaine gestationnelle au moment de la réalisation du prélèvement urinaire.

L'ajustement sur la créatinine n'étant pas effectué systématiquement dans les études disponibles, seules les concentrations non ajustées ont été comparées ici.

a. Niveaux mesurés en France

Trois études réalisées en France, entre 2003 et 2007, ont permis l'obtention de mesures de concentrations urinaires des métabolites de certains phtalates chez des femmes enceintes, en cours de grossesse ou au moment de l'accouchement :

- dans l'étude pilote du projet Elfe, réalisée en 2007 auprès de 279 femmes enceintes recrutées dans 30 maternités situées en Seine-Saint-Denis et en région Rhône-Alpes, les concentrations moyennes des métabolites du DEHP, DnBP, DiBP et du DEP ont été mesurées au moment de l'admission des femmes enceintes en maternité pour l'accouchement [1; 2]. L'étude pilote Elfe avait cependant suggéré l'existence d'une contamination de certains prélèvements urinaires liée au relargage de phtalates contenu dans les sondes urinaires posées lors d'un accouchement par césarienne et utilisées pour le recueil des échantillons d'urine [55], aucune précaution particulière n'ayant été préconisée à ce sujet dans le cadre de l'étude pilote.
- l'étude Pelagie (Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance), conduite en Bretagne entre 2002 et 2006, a permis de renseigner l'imprégnation de 63 femmes enceintes par les métabolites du DEHP, DnBP, DiBP, BBzP, DEP, DiNP et DiDP⁴⁹. Les premières urines du matin étaient collectées par les femmes enceintes à leur domicile, entre la 6ème et la 19ème semaine de grossesse [3].
- les niveaux d'imprégnation par les métabolites du DEHP, DnBP, DiBP, BBzP, DEP et DiNP ont été mesurés chez un sous-échantillon de 287 mères incluses dans les cohortes Eden (Étude des Déterminants pré- et post-natals du développement et de la

⁴⁹ DiDP : Di-isodecyl phtalate, phtalate non étudié dans le cadre du volet périnatal du programme national de biosurveillance

santé de l'Enfant) et Pelagie. Dans le cadre de la cohorte Eden, conduite entre 2003 et 2006 dans les hôpitaux universitaires de Nancy et Poitiers, les premières urines du matin étaient recueillies par les femmes enceintes à leur domicile, entre la 22ème et 29ème semaine de grossesse [4; 56]. Dans le cadre de cette étude, les résultats de concentration en phtalates étaient ajustés sur les conditions de collecte (jour et heure de prélèvement, saison, âge gestationnel, délai entre le prélèvement et la congélation). Pour des raisons de comparabilité avec les résultats du volet périnatal et de son étude pilote, les résultats présentés dans le tableau 19 sont les résultats non ajustés.

Les limites de quantification atteintes dans les études Pelagie et Eden étaient comparables à celles du volet périnatal ; les limites de quantification étaient en revanche supérieures dans l'étude pilote. Dans le cadre de ces études les dosages étaient réalisés en chromatographie liquide associée à de la spectrométrie de masse en tandem.

Les pourcentages de détection et de quantification observés dans les études antérieures françaises étaient similaires à ceux du volet périnatal. En revanche, les niveaux d'imprégnation mesurés dans les études antérieures étaient supérieurs à ceux du volet périnatal (à l'exception du MCiOP). Les écarts observés avec les études antérieures françaises pourraient s'expliquer par des différences méthodologiques entre les études :

- d'une part, dans le cadre des études Eden et Pelagie, les prélèvements urinaires concernaient les premières urines du matin, tandis qu'il s'agissait de prélèvement ponctuel dans le volet périnatal ;
- d'autre part, dans l'étude pilote Elfe, la mise en évidence d'une contamination de certains échantillons recueillis sur sonde urinaire avait conduit à la mise en place de mesures correctives dans le cadre du volet périnatal, telle que la préconisation de la réalisation des prélèvements urinaires immédiatement lors de l'admission de la mère à la maternité, uniquement par miction directe et avant toute pose de perfusion ou de sonde urinaire.

Ainsi, la comparaison des niveaux d'imprégnation par les métabolites de phtalates mesurés dans les études françaises doit être considérée avec précaution.

b. Niveaux mesurés dans les études étrangères

En Europe, dans le cadre du programme Democophes (DEMOstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale)⁵⁰, les concentrations urinaires de phtalates ont été mesurées auprès de 1 800 mères d'enfants âgés de 5 à 12 ans, incluses entre 2011 et 2012, dans les 17 pays⁵¹ participant au projet (sauf pour le DiBP mesuré chez 1 347 mères) [5]. Les métabolites du DEHP, DEP, BBzP, DnBP et DiBP ont été analysés à partir des premières urines du matin. Les résultats de cette étude ont montré que les niveaux d'imprégnation étaient différents selon les pays, probablement en lien avec des différences d'habitudes de consommation et de composition des produits commercialisés. Ainsi, les concentrations urinaires mesurées en Espagne (Σ DEHP = 43,4 μ g/L ; MEP = 160,0 μ g/L ; MBzP = 8,5 μ g/L ; MnBP = 30,8 μ g/L ; MiBP = 37,0 μ g/L) étaient généralement plus élevées que celles mesurées dans les autres pays d'Europe, en particulier en Suisse (Σ DEHP = 20,4 μ g/L ; MEP = 31,2 μ g/L ; MBzP = 3,9 μ g/L ; MnBP = 13,9 μ g/L ; MiBP = 14,4 μ g/L) et au Royaume-Uni (Σ DEHP = 15,5 μ g/L ; MEP = 27,4 μ g/L ; MBzP = 1,7 μ g/L ; MnBP = 13,1 μ g/L ; MiBP = 17,6 μ g/L) [5; 57]).

⁵⁰ <http://www.eu-hbm.info/democophes#sthash.ZJPF9iK.dpuf>

⁵¹ Allemagne, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Grande-Bretagne, Hongrie, Irlande, Luxembourg, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse.

D'autres études conduites en Europe ont permis d'estimer les niveaux d'imprégnation par les phtalates spécifiquement chez les femmes enceintes. En Norvège, dans le cadre de la cohorte Moba (Norwegian Mother and Child Cohort Study) les concentrations urinaires des métabolites du DEHP, DMP, DnBP, DiBP, BBzP et du DiNP ont été mesurées chez un sous-échantillon de 110 femmes enceintes incluses entre 1999 et 2004. Les concentrations moyennes ont été calculées à partir de 10 échantillons poolés contenant chacun les prélèvements urinaires collectés auprès de 11 femmes différentes, sollicitées entre la 17ème et 18ème semaine de gestation [58]. Au Pays-Bas, les mêmes métabolites de phtalate ont été recherchés dans le cadre de la cohorte Generation R, conduite à Rotterdam, auprès d'un sous-échantillon de 100 femmes enceintes, incluses entre 2004 et 2006, qui disposaient d'un prélèvement urinaire réalisé après la 20ème semaine de gestation [59]. Enfin, en Espagne, des dosages de phtalates ont été réalisés auprès d'un échantillon de 391 femmes enceintes incluses entre 2004 et 2006 dans la cohorte Inma (Infancia y Medio Ambiente). Les dosages étaient réalisés à partir de prélèvements urinaires uniques et ponctuels recueillis au cours du 1er et du 3ème trimestre de la grossesse [60; 61].

Aux États-Unis, certains métabolites de phtalates sont régulièrement mesurés depuis 1999 dans le cadre de l'enquête Nhanes (National Health and Nutrition Examination Survey) mise en œuvre par le Center for Disease Control. Plus récemment, l'imprégnation par les phtalates a été mesurée chez 696 femmes enceintes incluses entre 2010 et 2012 dans la cohorte Tides (Infant Development and Environment Study), conduite dans des maternités de Minneapolis, Seattle et San Francisco [6]. Des prélèvements urinaires uniques et ponctuels étaient collectés au cours du 1er trimestre de la grossesse.

Au Canada, dans le cadre de l'étude Mirec (*Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals*), conduite entre 2008 et 2011, les métabolites de DnBP, DEP, BBzP, DiNP, DEHP, DnOP, DMP et DCHP ont été mesurés chez 1 788 femmes enceintes. Les prélèvements urinaires étaient collectés de façon unique et ponctuelle au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse [7].

Les taux de quantification et les niveaux d'imprégnation mesurés dans le volet périnatal étaient généralement du même ordre de grandeur, voire légèrement inférieurs, à ceux observés dans les études étrangères. Les différences les plus importantes étaient observées avec les études conduites entre 1999 et 2006. En revanche, les niveaux d'imprégnation moyens observés pour le MEHP, le MnBP, le MiBP, le MBzP et le MEP dans le volet périnatal étaient proches de ceux mesurés entre 2008 et 2012, aux États-Unis dans l'étude TIDES [6], au Canada dans l'étude Mirec [7] et au Royaume-Uni dans l'étude Democophes [57]. Bien que peu de données soient disponibles, les niveaux d'imprégnation mesurés pour le MHiNP et le MOiNP dans le volet périnatal semblaient cohérents avec ceux observés dans les études conduites en Norvège [58], aux Pays-Bas [59] et en Espagne [60; 61] entre 1999 et 2006.

I TABLEAU 19 I

Niveaux d'imprégnation par les phtalates observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes ou en âge de procréer (résultats en µg/L urine)

Pays	France		France		France		Europe		Royaume-Uni		Norvège		Pays-Bas		Espagne		États-Unis		Canada	
Étude	Volet périnatal		Pilote Elfe		Eden/Pelagie		Democophes		Democophes		Moba		GenerationR		Inma		Tides		Mirec	
Année	2011		2007		2003-2006		2011-2012		2011-2012		1999-2004		2004-2006		2004-2006		2010-2012		2008-2011	
Population	Femmes enceintes		Femmes enceintes [1; 2]		Femmes enceintes [4; 56]		Mères d'enfants (5-12 ans) [5]		Mères d'enfants (5-12 ans) [57]		Femmes enceintes [58]		Femmes enceintes [59]		Femmes enceintes [60; 61]		Femmes enceintes [6]		Femmes enceintes [7]	
Matrice	Urine		Urine		Urine		Urine		Urine		Urine		Urine		Urine		Urine		Urine	
Effectif	989		279		287		1 347- 1 800		21		110**		100		390		656		1 788	
	%>LOQ (LOQ)	MG	%>LOQ (LOQ)	med	%>LOQ (LOQ)	med	%>LOQ (LOQ)	MG	%>LOQ (LOQ)	MG	%>LOQ (LOQ)	MG	%>LOQ (LOQ)	MG	%>LOQ (LOQ)	MG	%>LOQ (LOQ)	MG	%>LOQ (LOQ)	MG
MEHP	71 (0,7)	1,6	91 (2,0)	13,7	92 (1,2)	7,1	82 (0,3-3,9)	ND [†]	76,2 (0,5)	1,2	ND [†] (0,5-2)	22,3	96 (0,3)	6,9	99 (1,0)	9,6	66 (1,0)	2,0	97 (0,2)	2,2
MEHHP	69 (0,5)	1,2	100 (2,0)	41,9	100 (0,7)	32,3	82 (0,1-9,2)	ND [†]	76,2 (0,5)	8,6	ND [†] (0,5-2)	21,9	100 (0,3)	14,3	100 (0,5)	25,5	97 (0,2-1,0)	6,0	99 (0,4)	9,2
MEOHP	61 (0,5)	0,8	100 (2,0)	28,3	100 (0,7)	25,0	82 (0,1-6,2)	ND [†]	76,2 (0,5)	5,1	ND [†] (0,5-2)	21,6	100 (0,3)	15,0	100 (0,5)	19,0	97 (1,0)	4,3	100 (0,2)	6,4
MECPP	80 (0,5)	3,0	100 (1,0)	42,9	100 (0,6)	43,8	-	-	-	-	ND [†] (0,5-2)	32,4	100 (0,3)	19,4	99 (1,0)	36,2	97 (0,2-1,0)	7,9	-	-
ΣDEHP	-	7,4	-	-	-	-	-	29,2	-	15,0	-	-	-	-	-	92,5	-	71,1	-	-
MnBP	82 (0,5)	5,6	100 (2,0)	35,7	100 (0,6)	48,1	99 (0,5-4,4)	23,9	100 (0,5)	13,5	ND [†] (0,5-2)	41,1	100 (1,0)	43,2	99 (1,0)	29,0	92 (2,0)	6,4	100 (0,2)	11,6
MiBP	83 (0,4)	3,0	100 (2,0)	53,7	100 (0,3)	45,9	99 (0,5-4,9)	30,1	100 (1,0)	17,0	ND [†] (0,5-2)	56,9	100 (1,0)	41,3	100 (0,5)	28,8	97 (0,2)	4,0	-	-
MBzP	67 (0,3)	0,8	-	-	100 (0,2)	17,7	92 (0,2-5)	4,5	85,7 (0,5)	1,6	ND [†] (0,5-2)	12,8	100 (0,3)	8,9	99 (0,5)	11,1	87 (1,0)	3,3	99 (0,2)	5,2
MEP	90 (0,5)	35,4	92 (7,0)	43,5	100 (0,5)	110	95 (0,5-11)	48,2	100 (0,5)	26,8	ND [†] (0,5-2)	310	97 (1,0)	112	99 (1,0)	336	99 (1,0)	27,9	100 (0,5)	32,0
MHiNP	70 (0,7)	2,1	-	-	-	-	-	-	-	-	ND [†] (0,5-2)	5,9	98 (0,3)	3,0	59 (1,0)	1,5	-	-	-	-
MOiNP	18 (0,7)	<LD	-	-	-	-	-	-	-	-	ND [†] (0,5-2)	4,0	96 (0,3)	2,5	-	-	-	-	-	-
MCIOP	82 (0,7)	5,2	-	-	92 (0,7)	2,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*SG = semaine gestationnelle ; ** Dosages réalisés sur 10 échantillons poolés (11 sujets par échantillon poolé) ; † ND = non disponible

3.4.3 Déterminants de l'imprégnation par les phtalates

La recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation par les phtalates a été réalisée de façon distincte pour la somme des métabolites du DEHP (Σ DEHP⁵²), la somme des métabolites du DiNP (Σ DiNP⁵³) et pour la somme des métabolites de phtalates à chaîne courte (Σ PCC⁵⁴).

La liste des variables testées pour la recherche des déterminants et la procédure appliquée pour les sélectionner dans le modèle final (cf. § 2.7.5) sont détaillées en annexe 5.

Parmi ces variables, certaines ont été sélectionnées a priori afin d'être forcées dans le modèle, compte tenu de leur influence connue sur l'exposition aux phtalates. Les variables explicatives retenues à cette étape concernaient : la quantité d'eau embouteillée (bouteille ou bombonne) consommée pendant la grossesse, le statut tabagique de la mère, le type d'accouchement, l'utilisation de cosmétiques (parfum, maquillage, déodorant, crème solaire, lotions, huiles corporelles, lait autobronzant, autres crèmes), la consommation des produits préemballés dans du plastique, le temps consacré quotidiennement aux tâches ménagères.

Une association positive a été observée entre la concentration totale des métabolites du DEHP mesurée dans les urines et :

- le **temps quotidien consacré aux tâches ménagères**, indicateur proxy de l'utilisation de produits ménagers : par rapport aux femmes enceintes consacrant moins d'une heure par jour aux tâches ménagères, l'imprégnation était augmentée de 60 % [18,1 ; 115,0] chez les femmes y consacrant plus de deux heures par jour ;
- l'**utilisation de peinture pendant la grossesse** : par rapport aux femmes qui n'avaient pas utilisé de peinture pendant la grossesse, l'imprégnation était augmentée de 39,4 % [8,6 ; 79,0] chez les femmes qui en avaient utilisée ;
- la **consommation de produits laitiers à base de crème** (crème fraîche, glaces, entremets) : par rapport aux femmes consommant entre un à deux produits laitiers à base de crème par semaine, l'imprégnation était augmentée de 28 % [1,6 ; 61,0] chez les femmes en consommant plus d'une fois par jour ;
- l'**utilisation de cosmétiques** (parfum, maquillage, déodorant, crème solaire, lotions, huiles corporelles, lait autobronzant et autres crèmes) : par rapport aux femmes utilisant entre deux et trois cosmétiques par jour, l'imprégnation était augmentée de 27 % [1,8 ; 58,0] chez les femmes en utilisant plus de cinq par jour.

À l'inverse, une association négative était observée entre l'imprégnation par les métabolites du DEHP et le **fait d'accoucher par voie basse avec forceps, spatules ou ventouses**.

Une association positive a été observée entre la concentration totale des métabolites du DiNP mesurée dans les urines et l'**utilisation de peinture** pendant la grossesse : par rapport aux femmes qui n'avaient pas utilisé de peinture pendant la grossesse, l'imprégnation était augmentée de 99,7 % [49,1 ; 169,0] chez les femmes qui en avaient utilisé.

Une association positive était observée entre la concentration totale des métabolites de phtalates à chaîne courte mesurée dans les urines et l'**utilisation de cosmétiques** : par rapport aux femmes utilisant entre deux et trois cosmétiques par jour, l'imprégnation était

⁵² Analyse réalisée sur la somme des métabolites du DEHP : MEHP, MEOHP, MEHHP et MECPP.

⁵³ Analyse réalisée sur la somme des métabolites du DiNP : MHiNP, MOiNP et MCiOP.

⁵⁴ Analyse réalisée sur la somme des métabolites de phtalates à chaîne courte (<7 atomes de carbone) : MnBP, MiBP, MBzP et MEP.

augmentée de 30,0 % [-0,6 ; 70,0] chez les femmes en utilisant plus de cinq par jour. L'imprégnation par les métabolites de PCC augmentait également avec l'**utilisation de produits de soins pour les cheveux** (shampooing, après-shampooing, gel, etc.) : par rapport aux femmes en utilisant moins d'une fois par semaine, l'imprégnation était augmentée de 20,0 % [-0,7 ; 45,0] chez les femmes en utilisant plus d'un jour sur deux.

I TABLEAU 20 I

Déterminants de l'imprégnation par les phtalates ajustés sur la créatinine (variables qualitatives)

Variable qualitative	n (%) [†]	ΣDEHP*		ΣDiNP**		ΣPCC***	
		% Augmentation	IC95%	% Augmentation	IC95%	% Augmentation	IC95%
Statut tabagique de la mère							
Non fumeuse, non exposée	392 (45,0)	Référence	-	Référence	-	Référence	-
Non fumeuse, exposée passivement	77 (9,6)	23,7	[-21,7 ; 94,9]	29,2	[-17,0 ; 98,5]	21,3	[-28,3 ; 101,0]
Arrêt avant la grossesse	212 (24,7)	1,5	[-30,4 ; 48,3]	-10,8	[-38,1 ; 28,8]	1,0	[-31,3 ; 50,5]
Fumeuse pendant la grossesse	183 (20,7)	3,7	[-28,4 ; 52,5]	2,8	[-31,1 ; 51,7]	15,7	[-24,0 ; 78,4]
Niveau d'étude de la mère^{††}							
Non scolarisé/primaire/collège/CAP ou BEP	175 (27,3)	Référence	-	Référence	-	Référence	-
Lycée toutes filières	169 (20,1)	13,9	[-23,0 ; 66,0]	8,5	[-27,0 ; 58,0]	-8,0	[-48,6 ; 64,5]
Études supérieures	525 (52,6)	11,3	[-23,1 ; 62,5]	-7,4	[-35,2 ; 33,0]	16,9	[-18,2 ; 66,9]
Temps quotidien consacré aux tâches ménagères							
Moins d'une heure par jour	327 (39,6)	Référence	-	Référence	-	Référence	-
1 à deux heures par jour	279 (34,1)	17,3	[-9,5 ; 52,6]	27,4	[-4,4 ; 71,3]	21,84	[-9,4 ; 62,2]
Plus de 2 heures par jour	176 (26,3)	60,0	[18,1 ; 115,0]	23,1	[-16,4 ; 81,1]	16,9	[-16,3 ; 60,8]
Type d'accouchement							
Voie basse spontanée	601 (71,9)	Référence	-	Référence	-	Référence	-
Forceps, spatules, ventouses	115 (11,7)	-35,9	[-53,7 ; -9,5]	-25,1	[-47,4 ; 6,5]	-12,6	[-35,8 ; 21,5]
Césarienne	131 (16,4)	1,9	[-19,5 ; 30,9]	34,3	[-2,3 ; 79,7]	-4,9	[-30,0 ; 29,2]
Consommation d'aliments préemballés							
Une fois par semaine	445 (55,2)	Référence	-	Référence	-	Référence	-
Plusieurs fois par semaine	219 (29,4)	-15,8	[-36,6 ; 11,0]	-14,7	[-19,4 ; 61,7]	-23,9	[-46,3 ; 9,1]
Tous les jours	127 (15,4)	-0,1	[-28,6 ; 38,6]	11,3	[-21,4 ; 57,7]	-16,5	[-36,2 ; 12,9]
Utilisation de peinture pendant la grossesse							
Non	388 (48,0)	Référence	-	Référence	-	-	-
Oui	400 (52,0)	39,4	[8,6 ; 79,0]	99,7	[49,1 ; 169,0]	-	-

* ΣDEHP = somme des métabolites MEHP, MEOHP, MEHHP et MECPP

** ΣDiNP = somme des métabolites MHiNP, MOiNP et MCIOP

*** ΣPCC = somme des phtalates à chaîne courte MnBP, MiBP, MBzP et MEP

[†] n = effectif dans l'échantillon ; % dans la population^{††} variable d'ajustement forcée dans le modèle

I TABLEAU 21 I

Déterminants de l'imprégnation par les phtalates ajustée sur la créatinine (variables quantitatives)

Variables quantitatives	Moyenne [P25 – P75]	ΣDEHP*		ΣDiNP**		ΣPCC†	
		%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Âge de la mère ^{††} (années)	30,1 [26,5 ; 33,9]	-16,0%	[-35,0 ; 9,1]	-24,0%	[-44,0 ; 3,3]	-11,0%	[-34,0 ; 19,0]
IMC avant la grossesse ^{††} (kg/m ²)	23,8 [20,4 ; 26,1]	12,0%	[-7,5 ; 35,0]	17,0%	[-2,7 ; 41,0]	5,8%	[-11,0 ; 26,0]
Revenu mensuel du foyer ^{††} (€)	3 209 [2 175 ; 3 854]	-8,5 %	[-24,0 ; 10,0]	-6,6 %	[-23,0 ; 14,0]	1,7%	[-17,0 ; 25,0]
Consommation d'eau en bouteille (nb de litres/mois)	25,0 [0,9 ; 41,9]	3,1%	[-17,0 ; 28,0]	-8,0%	[-30,0 ; 21,0]	14,0%	[-13,0 ; 48,0]
Consommation de produits laitiers à base de crème (nb de fois par mois)	21,9 [6,4 ; 30,7]	28,0%	[1,6 ; 61,0]	-	-	-	-
Utilisation de cosmétiques (nb d'applications par mois)	118,5 [74,6 ; 158,2]	27,0%	[1,8 ; 58,0]	20,0%	[-5,7 ; 52,0]	30,0%	[-0,6 ; 70,0]
Utilisation de soins pour cheveux (nb de fois par mois)	13,1 [3,5 ; 19,3]	-	-	-	-	20,0%	[-0,7 ; 45,0]

* ΣDEHP = somme des métabolites MEHP, MEOHP, MEHHP et MECPP ; ** ΣDiNP = somme des métabolites MHiNP, MOiNP et MCiOP ; † ΣPCC = somme des phtalates à chaîne courte MnBP, MiBP, MBzP et MEP ; †† variable d'ajustement forcée dans le modèle

Les analyses de sensibilité réalisées en supprimant les valeurs extrêmes (P99) des concentrations urinaires de phtalates ou des variables explicatives continues (consommation d'eau en bouteille, etc.), ont démontré que le modèle construit était stable.

3.4.4 Discussion

Les résultats du volet périnatal montraient qu'en 2011, 99,6 % (pourcentage non pondéré) des femmes enceintes françaises présentaient une concentration urinaire quantifiée pour au moins un métabolite de phtalates. Le MEP, métabolite du DEP, était à la fois le métabolite le plus souvent quantifié (90,2 %) et celui qui présentait les niveaux de concentration les plus élevés. Ce résultat est cohérent avec les études antérieures réalisées en France et à l'étranger. Il pourrait s'expliquer par le fait que ce phtalate ne fait l'objet d'aucune réglementation à l'heure actuelle.

Les taux de quantification et les niveaux d'imprégnation mesurés dans le volet périnatal pour les métabolites du DEHP, DnBP, DiBP, BBzP et du DEP étaient généralement du même ordre de grandeur, voire légèrement inférieurs, à ceux observés dans les études similaires menées en France et à l'étranger. Les différences les plus importantes étaient observées avec les études conduites avant 2007, y compris en France [1; 2; 4; 56; 58-61]. Les écarts observés avec les études antérieures pourraient en partie s'expliquer par une éventuelle diminution de l'exposition à certains phtalates (DEHP, DnBP, DiBP, BBzP et DEP) depuis 2007. En effet, aux Etats-Unis, les concentrations urinaires des métabolites du DEHP, DnBP, BBzP et DEP mesurées en population générale dans le cadre de l'étude Nhanes ont diminué d'environ 20 % à 50 % entre 2001 et 2010 [62]. Cette tendance, pourrait s'expliquer par la diminution de la production industrielle de certains phtalates, en particulier du DEHP, due potentiellement à des mesures réglementaires [63]. Cette diminution de l'exposition de la population générale à ces phtalates a également été mise en évidence en Allemagne [64]. Ainsi, l'observation de concentrations urinaires similaires mesurées chez les femmes enceintes françaises en 2011

et chez les femmes enceintes aux Etats-Unis entre 2010 et 2012 (étude Tides [6]) et Canada entre 2008 et 2011 (étude Mirec [7]) serait cohérente avec une éventuelle diminution de l'exposition au DEHP, DnBP, DiBP, BBzP et DEP, au cours des dernières années.

Néanmoins, bien que les études sélectionnées pour la comparaison des niveaux d'imprégnation aient été considérées selon la population d'étude (femmes enceintes ou en âge de procréer) et la matrice utilisée pour le dosage (urine), des différences méthodologiques entre ces études sont également susceptibles d'expliquer les écarts de concentration observés [65]. Ces différences pouvaient concerner notamment le recueil des prélèvements biologiques : recueil des premières urines du matin, tel que réalisé dans les études Eden et Pelagie *versus* un recueil unique et ponctuel des urines, tel que réalisé dans le volet périnatal et les études Tides et Mirec. Or, le recueil de prélèvements urinaires uniques et ponctuels ne permettait pas d'homogénéiser l'heure de prélèvement, contrairement au recueil des premières urines du matin. L'interprétation de la comparaison des résultats du volet périnatal avec les précédentes études françaises Eden et Pelagie ne prenait cependant pas en compte l'heure de prélèvement ; variable significativement liée aux niveaux d'imprégnation par les phtalates mesurés compte tenu de leurs demi-vies courtes [36]. D'autres hypothèses pouvant expliquer l'observation de concentrations en phtalates plus faibles dans le volet périnatal coexistaient :

- la contamination de certains échantillons urinaires recueillis par sonde urinaire dans l'étude Pilote Elfe est susceptible d'avoir entraîné une sur-estimation des niveaux d'imprégnation mesurés dans cette étude Pilote [55] ;
- le temps de conservation des échantillons urinaires en biothèque (à -80°C) et au laboratoire (à -20°C) était important (en moyenne de 1 132 jours dont 598 jours de conservation à -20°C). La dégradation éventuelle de certains métabolites de phtalates au cours de cette période ne pouvait être exclue. Toutefois, le manque de données disponibles dans la littérature concernant la stabilité des composés lors d'une conservation à -20°C ne permet pas de confirmer cette hypothèse.

Contrairement aux autres métabolites de phtalates, les niveaux d'imprégnation par le MCiOP, métabolite du DiNP, des femmes enceintes françaises étaient supérieurs en 2011 à ceux observés en France entre 2003 et 2006 [4]. Ce résultat semblait cohérent avec l'augmentation de l'exposition alimentaire au DiNP mise en évidence aux Etats-Unis et en Allemagne qui pourrait s'expliquer par la substitution de certains phtalates par le DiNP [14; 64]. Ainsi, aux Etats-Unis, les concentrations urinaires du MCiOP ont augmenté de 149 % entre 2005 et 2010 [62]. Concernant les autres métabolites du DiNP (MHiNP et MOiNP), les niveaux d'imprégnation mesurés dans le volet périnatal étaient du même ordre de grandeur que ceux observés en Norvège, aux Pays-Bas et en Espagne entre 1999 et 2006. Le faible nombre de données disponibles, ainsi que les différences en termes de méthode de recueil (prélèvement ponctuel des urines ou premières urines du matin, jeûne éventuel avant la réalisation du prélèvement, etc.) limitent cependant la comparaison des résultats de ces études.

La moyenne arithmétique des ratios calculés pour chaque individu entre les concentrations urinaires de MEHP et de MEOHP (1 : 1,7) d'une part, et entre les concentrations de MEHP et de MEHHP (1 : 3,4) d'autre part, étaient cohérentes avec celles rapportées dans la littérature (respectivement 1 : 1,8 et 1 : 3,1) [28]. En revanche, lorsque la comparaison concernait la moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation estimés pour la population des femmes enceintes françaises, les ratios étaient inférieurs à ceux observés dans les autres études de biosurveillance, y compris les études récentes conduites auprès des femmes enceintes. Cette différence des ratios calculés dans le volet périnatal pourrait être causée par la variabilité inter-individuelle importante. Comme précisé au paragraphe 3.4.2.2, cette variabilité pourrait s'expliquer par le mode de recueil des urines qui consistait en un prélèvement unique et ponctuel réalisé au moment de l'admission de la mère à la maternité.

Ainsi, il n'était pas possible dans le volet périnatal d'homogénéiser l'heure de prélèvements urinaires, élément d'importance compte-tenu des demi-vies courtes des métabolites du DEHP et des évolutions au cours de la journée des ratios entre les différents métabolites [28].

La recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation par les métabolites de phtalates mesurés dans le volet périnatal montrait que l'utilisation de produits d'hygiène (cosmétiques et produits ménagers), de peinture ainsi que la consommation de produits laitiers à base de crème étaient des sources d'exposition aux phtalates pour les femmes enceintes françaises. Bien que plusieurs phtalates soient souvent présents dans un même produit, ces sources d'exposition différaient selon les phtalates considérés. Ainsi, l'association observée avec la consommation de produits laitiers à base de crème ne concernait que la somme des métabolites du DEHP ; l'association observée avec l'utilisation de produits d'hygiène ne concernait que les métabolites du DEHP et des phtalates à chaîne courte, et celle observée avec l'utilisation de peinture concernait les métabolites du DEHP et du DiNP.

L'association entre la consommation de produits laitiers à base de crème et l'augmentation de l'imprégnation par les métabolites du DEHP semblait cohérente avec la contamination généralement élevée des aliments transformés riches en matières grasses par les phtalates de masse moléculaire élevée et lipophiles, tel que le DEHP. La contamination de ce type d'aliments pourrait être liée à la fois au mode de préparation (ingrédients de base eux-mêmes contaminés ou contacts avec des ustensiles contenant des phtalates) ou aux emballages en plastique dans lesquels ils sont généralement conditionnés. Les résultats de cette étude n'ont pas mis en évidence de lien entre la consommation d'autres aliments (cf. annexe 5), notamment d'aliments pré-emballés dans du plastique ou d'eau embouteillée, et l'augmentation des niveaux d'imprégnation par les métabolites de phtalates. L'absence d'association identifiée entre l'imprégnation et la consommation d'aliments pré-emballés pourrait s'expliquer par le fait que, dans le cadre de la cohorte Elfe, le questionnaire alimentaire adressé à la mère à la maternité était initialement conçu pour évaluer les apports nutritionnels de la mère pendant la grossesse et non le conditionnement des aliments consommés. Ainsi, bien que le questionnaire ait été adressé le même jour que la collecte des échantillons urinaires, l'information relative à la consommation d'aliments en contact avec des matières plastiques au cours des heures ou des jours précédant la réalisation du prélèvement, n'était pas disponible.

L'association mise en évidence avec l'utilisation de produits d'hygiène (cosmétiques, produits de soin pour les cheveux et produits ménagers) était cohérente avec la présence de phtalates dans les cosmétiques et produits de soin afin d'augmenter notamment la capacité de pénétration de ces produits dans la peau. Pour les phtalates interdits dans les cosmétiques, leur présence dans ces produits pourrait s'expliquer par la migration depuis les contenants en plastiques dans lesquels ils peuvent être présents. Compte tenu de l'utilisation répandue de ces produits, il n'a pas été possible d'évaluer spécifiquement l'influence de chaque type de produits (fond de teint, rouge à lèvres, parfum, etc.) sur l'exposition aux phtalates et seule l'utilisation fréquente de plusieurs cosmétiques a pu être étudiée. Le temps quotidien consacré aux tâches ménagères peut, quant à lui, être considéré comme un indicateur proximal de l'utilisation de produits ménagers dans lesquels des phtalates sont potentiellement présents. Des associations similaires avaient été mises en évidence dans le cadre de l'étude Democophes (utilisation de produits d'hygiène) et Inma (utilisation de javel et spray pour le nettoyage) [5; 61].

Enfin, l'identification, dans cette étude, de l'utilisation de peinture pendant la grossesse comme source d'exposition aux phtalates était cohérente avec le fait que ces phtalates sont couramment utilisés dans les peintures afin de faciliter leur application et renforcer leurs pigments. L'exposition aux phtalates présents dans les peintures pourrait dépasser le moment stricto sensu de leur application et être liée à la fois à l'inhalation des phtalates volatilisés dans

l'air intérieur même une fois la peinture séchée et à l'ingestion de poussières contaminées présentes dans le logement, voire des poussières déposées sur la peau.

Bien que certains phtalates soient utilisés dans les filtres de cigarettes, aucune association entre la consommation de tabac et l'imprégnation par les phtalates n'était observée dans le volet périnatal. Cette absence d'association est néanmoins cohérente avec les études similaires antérieures qui n'ont généralement pas mis en évidence de lien entre l'imprégnation par les phtalates et la consommation de tabac pendant la grossesse. De plus, dans la cohorte Elfe, le statut tabagique était établi sur la base de données déclarées sans information spécifique de la consommation de cigarettes au cours des heures ou jours précédant la réalisation du prélèvement urinaire, et n'était pas objectivé par une mesure de cotinine urinaire (métabolite de la nicotine). Il n'était donc pas possible d'estimer l'exposition au tabac des femmes enceintes au cours des heures précédant la réalisation du prélèvement urinaire, ce qui constitue une information d'importance compte-tenu de la demi-vie courte des phtalates et de leurs métabolites.

L'association négative observée dans cette étude entre les niveaux d'imprégnation par les métabolites du DEHP et le fait d'avoir accouché à l'aide de forceps, de spatules ou de ventouses, n'était pas attendue. En effet, aucun lien n'était observé entre ce type d'accouchement et la pose de dispositifs médicaux (perfusion et/ou sonde urinaire) avant l'accouchement, susceptibles d'être à l'origine d'une exposition récente. De plus, le protocole de collecte de la cohorte Elfe prévoyant un prélèvement des urines maternelles avant l'accouchement (afin d'éviter que celles-ci ne contiennent du sang) le type d'accouchement ne devrait pas avoir d'influence sur les niveaux d'imprégnation par les phtalates. Ce résultat pourrait être lié à une association non décrite par les variables prises en compte dans le modèle d'analyse.

Enfin, les niveaux d'imprégnation par les phtalates n'étaient pas associés avec l'âge de la mère, son IMC avant la grossesse, son niveau d'étude et le revenu mensuel du foyer.

Les associations mises en évidence dans le volet périnatal doivent être interprétées avec précaution car les études transversales ne permettent pas à elles-seules de déterminer la causalité entre les sources d'exposition potentielles étudiées et les niveaux d'imprégnation mesurés. Ceci est particulièrement le cas pour les biomarqueurs d'exposition à demi-vie courte, tel que les phtalates, dosés à partir d'un prélèvement biologique unique et ponctuel. En effet, en raison de la forte variabilité circadienne des concentrations urinaires des phtalates pour un même individu, il n'est pas possible d'exclure un risque d'erreur dans l'estimation de l'exposition individuelle aux phtalates [34-36]. De plus, les questionnaires adressés aux participantes dans la cohorte Elfe permettaient d'identifier les sources potentielles d'exposition aux phtalates au cours de la grossesse mais pas au cours des heures ou jours précédant la réalisation du prélèvement urinaire, ce qui constitue une information d'importance compte-tenu de la demi-vie courte de ces polluants. Ainsi, l'absence d'association observée entre une source d'exposition potentielle et le niveau d'imprégnation par les métabolites de phtalates, ne signifie pas que cette modalité d'exposition doit être exclue. A l'inverse, la mise en évidence d'une association entre une source d'exposition et le niveau d'imprégnation par les métabolites de phtalates suggère la nécessité de poursuivre l'étude de cette modalité d'exposition. Des études complémentaires associant un recueil des urines harmonisé (premières urines du matin par exemple) permettant de s'affranchir de la variabilité des concentrations en biomarqueur au cours de la journée, et une évaluation spécifique des consommations alimentaires et des utilisations de produits d'hygiène (cosmétiques et produits ménagers), au cours des dernières heures précédant la réalisation du prélèvement d'urine, permettraient de mieux quantifier les facteurs d'exposition aux phtalates.

3.4.5 Conclusion

Malgré les restrictions d'usage de certains phtalates, les résultats du volet périnatal montraient que 99,6 % (résultat non pondéré) des femmes enceintes étaient exposées à au moins un phtalate à un niveau de concentration urinaire quantifiable. La demi-vie de ces composés étant courte, ce constat démontre que ces phtalates sont toujours omniprésents dans l'environnement et les produits de consommation courante.

Les niveaux d'imprégnation par les métabolites du DEHP, DnBP, DiBP, BBzP et DEP observés dans cette étude étaient plus faibles que ceux mesurés dans les études antérieures françaises. Bien que cette diminution puisse être liée à des différences méthodologiques entre les études (méthode de dosage, mode de recueil des prélèvements urinaires, population d'étude, etc.), ce constat est en faveur d'une tendance à la réduction de l'exposition à ces composés, mise en évidence en Allemagne et aux Etats-Unis depuis les années 2000. Dans ces deux pays, les études ont montré que cette diminution s'accompagnait d'une augmentation de l'exposition au DiNP, phtalate généralement utilisé en tant que substitut du DEHP. Néanmoins, en raison du manque d'études antérieures intégrant le dosage du DiNP en France, cette augmentation de l'exposition à cette substance n'a pas pu être démontrée dans le cadre du volet périnatal. Enfin, le volet périnatal montrait qu'en 2011, les femmes enceintes françaises étaient majoritairement exposées au DEP, phtalate principalement utilisé dans les produits d'hygiène (cosmétiques et produits ménagers) et pour lequel aucune réglementation n'est appliquée en France à l'heure actuelle.

Les déterminants de l'imprégnation par les phtalates étaient principalement liés à l'alimentation (consommation de crème fraîche, glaces, entremets, etc.), à l'utilisation de produits d'hygiène (cosmétiques, soins pour les cheveux et produits ménagers) et à l'utilisation de peinture pendant la grossesse. Ces résultats étaient cohérents avec les usages connus des phtalates et les facteurs d'exposition suggérés dans le cadre d'études antérieures. Bien que plusieurs phtalates soient souvent utilisés dans un même produit de consommation courante, ces sources d'exposition différaient selon les phtalates considérés, en particulier entre les phtalates à chaîne courte (DnBP, DiBP, BBzP et DEP) et les phtalates à chaîne longue (DEHP, DiNP).

Références bibliographiques

1. Vandentorren S, Guldner L, Oleko A, Bidondo ML, Saoudi A, Fillol C, et al. Dosage des biomarqueurs en maternité dans le cadre de l'enquête pilote Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance), octobre 2007. France: Production scientifique InVS, 2013 978-2-11-131139-8.
2. Zeman FA, Boudet C, Tack K, Floch BA, Brochot C, Pery AR, et al. Exposure assessment of phthalates in French pregnant women: results of the ELFE pilot study. *Int J Hyg Environ Health*. 2013;216(3):271-9.
3. Chevrier C, Cordier S. Expositions des femmes enceintes en Bretagne (2002-2006) à l'aide de marqueurs biologiques *Pollution atmosphérique Climat, santé, société*. 2011; Numéro spécial (Décembre 2011).
4. Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, et al. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ Health Perspect*. 2012;120(3):464-70.
5. Den HE, Govarts E, Willems H, Smolders R, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, et al. First Steps toward Harmonized Human Biomonitoring in Europe: Demonstration Project to Perform Human Biomonitoring on a European Scale. *Environ Health Perspect*. 2015;123(3):255-63.
6. Serrano SE, Karr CJ, Seixas NS, Nguyen RH, Barrett ES, Janssen S, et al. Dietary phthalate exposure in pregnant women and the impact of consumer practices. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(6):6193-215.
7. Arbuckle TE, Davis K, Marro L, Fisher M, Legrand M, LeBlanc A, et al. Phthalate and bisphenol A exposure among pregnant women in Canada--results from the MIREC study. *Environ Int*. 2014;68:55-65.
8. UNEP, Who. State of the science of endocrine disrupting chemicals - An assessment of the state of the science of endocrine disruptors. Geneva, Switzerland: 2013 978 92 4 150503 1.
9. International Programme on Chemical Safety. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva, Switzerland: 2002.
10. Inserm. Reproduction et environnement - Expertise collective. Paris: 2011 978-2-85598-891-8.
11. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Bruning T. Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(1):7-31.
12. Bradley EL, Read WA, Castle L. Investigation into the migration potential of coating materials from cookware products. *Food Addit Contam*. 2007;24(3):326-35.
13. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Bis(2-ethylhexyl)phthalates (DEHP) for use in food contact materials. EFSA, 2005.

14. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Di-isononylphthalate (DINP) for use in food contact materials. The EFSA Journal. 2005;244:18.
15. Van HM, Geerts L, Vanermen G, Servaes K, Sioen I, De HS, et al. Determination of contamination pathways of phthalates in food products sold on the Belgian market. Environ Res. 2014;134:345-52.
16. Bradley EL, Burden RA, Leon I, Mortimer DN, Speck DR, Castle L. Determination of phthalate diesters in foods. Food AdditContam Part A ChemAnalControl ExpoRisk Assess. 2013;30(4):722-34.
17. Fierens T, Servaes K, Van HM, Geerts L, De HS, Sioen I, et al. Analysis of phthalates in food products and packaging materials sold on the Belgian market. Food ChemToxicol. 2012;50(7):2575-83.
18. Serrano SE, Braun J, Trasande L, Dills R, Sathyanarayana S. Phthalates and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data. Environ Health. 2014;13(1):43.
19. Colacino JA, Harris TR, Schechter A. Dietary intake is associated with phthalate body burden in a nationally representative sample. Environ Health Perspect. 2010;118(7):998-1003.
20. Fromme H, Gruber L, Schlummer M, Wolz G, Bohmer S, Angerer J, et al. Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. Environ Int. 2007;33(8):1012-20.
21. Anses. Connaissances relatives aux données de contamination et aux expositions par des composés de la famille des phtalates (Tome 2). Maisons-Alfort: 2015 979-10-286-0066-2.
22. Chatonnet P, Boutou S, Plana A. Contamination of wines and spirits by phthalates: types of contaminants present, contamination sources and means of prevention. Food AdditContam Part A ChemAnalControl ExpoRisk Assess. 2014;31(9):1605-15.
23. Blanchard O, Glorennec P, Mercier F, Bonvallot N, Chevrier C, Ramalho O, et al. Semivolatile organic compounds in indoor air and settled dust in 30 French dwellings. Environ Sci Technol. 2014;48(7):3959-69.
24. OQAI. Bulletin n°5. Qualité de l'air intérieur dans les écoles : résultats, avancées et perspectives. 2013.
25. Buckley JP, Palmieri RT, Matuszewski JM, Herring AH, Baird DD, Hartmann KE, et al. Consumer product exposures associated with urinary phthalate levels in pregnant women. J ExpoSci Environ Epidemiol. 2012;22(5):468-75.
26. Duty SM, Ackerman RM, Calafat AM, Hauser R. Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. Environ Health Perspect. 2005;113(11):1530-5.
27. Hauser R, Duty S, Godfrey-Bailey L, Calafat AM. Medications as a source of human exposure to phthalates. Environ Health Perspect. 2004;112(6):751-3.

28. Koch HM, Bolt HM, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) metabolites in human urine and serum after a single oral dose of deuterium-labelled DEHP. *Archives of toxicology*. 2004;78(3):123-30.
29. Koch HM, Christensen KL, Harth V, Lorber M, Bruning T. Di-n-butyl phthalate (DnBP) and diisobutyl phthalate (DiBP) metabolism in a human volunteer after single oral doses. *ArchToxicol*. 2012;86(12):1829-39.
30. Pan TL, Wang PW, Aljuffali IA, Hung YY, Lin CF, Fang JY. Dermal toxicity elicited by phthalates: evaluation of skin absorption, immunohistology, and functional proteomics. *Food ChemToxicol*. 2014;65:105-14.
31. Anses. *Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des phthalates (Tome 3)*. Maisons-Alfort: 2015 979-10-286-0067-9.
32. Koch HM, Angerer J. Di-iso-nonylphthalate (DINP) metabolites in human urine after a single oral dose of deuterium-labelled DINP. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210(1):9-19.
33. Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Angerer J. New metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. *Archives of toxicology*. 2005;79(7):367-76.
34. Braun JM, Smith KW, Williams PL, Calafat AM, Berry K, Ehrlich S, et al. Variability of urinary phthalate metabolite and bisphenol A concentrations before and during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2012;120(5):739-45.
35. Ferguson KK, McElrath TF, Ko YA, Mukherjee B, Meeker JD. Variability in urinary phthalate metabolite levels across pregnancy and sensitive windows of exposure for the risk of preterm birth. *Environ Int*. 2014;70:118-24.
36. Fisher M, Arbuckle TE, Mallick R, LeBlanc A, Hauser R, Feeley M, et al. Bisphenol A and phthalate metabolite urinary concentrations: Daily and across pregnancy variability. *J ExpoSci Environ Epidemiol*. 2015;25(3):231-9.
37. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2011;119(6):878-85.
38. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *AdvChronicKidney Dis*. 2013;20(3):209-14.
39. Skakkebaek NE, Rajpert-De ME, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *HumReprod*. 2001;16(5):972-8.
40. Heger NE, Hall SJ, Sandrof MA, McDonnell EV, Hensley JB, McDowell EN, et al. Human fetal testis xenografts are resistant to phthalate-induced endocrine disruption. *Environ Health Perspect*. 2012;120(8):1137-43.
41. Manikkam M, Guerrero-Bosagna C, Tracey R, Haque MM, Skinner MK. Transgenerational actions of environmental compounds on reproductive disease and identification of epigenetic biomarkers of ancestral exposures. *PLoSOne*. 2012;7(2):e31901.

42. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoSOne*. 2013;8(1):e55387.
43. Strakovsky RS, Lezmi S, Shkoda I, Flaws JA, Helferich WG, Pan YX. In utero growth restriction and catch-up adipogenesis after developmental di (2-ethylhexyl) phthalate exposure cause glucose intolerance in adult male rats following a high-fat dietary challenge. *J NutrBiochem*. 2015.
44. Calafat AM, Longnecker MP, Koch HM, Swan SH, Hauser R, Goldman LR, et al. Optimal Exposure Biomarkers for Nonpersistent Chemicals in Environmental Epidemiology. *Environ Health Perspect*. 2015;123(7):A166-A8.
45. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch. Ableitung von Human- Biomonitoring-(HBM-) Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen - Teil III: HBM-Werte für Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP). 10.1007/s00103-007-0147-4. 2007.
46. GHBC. [Substance monograph for phthalates - New and updated reference and oxidized monoester metabolites in urine of children-and adults. Opinion of the Commission "Human-Biomonitoring" by the Federal Environment Agency]. *BundesgesundheitsblattGesundheitsforschungGesundheitsschutz*. 2011;54(6):770-85.
47. Hays SM, Aylward LL. Using Biomonitoring Equivalents to interpret human biomonitoring data in a public health risk context. *J Appl Toxicol*. 2009;29(4):275-88.
48. Hays SM, Becker RA, Leung HW, Aylward LL, Pyatt DW. Biomonitoring equivalents: a screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective. *RegulToxicolPharmacol*. 2007;47(1):96-109.
49. Aylward LL, Hays SM, Gagne M, Krishnan K. Derivation of Biomonitoring Equivalents for di(2-ethylhexyl)phthalate (CAS No. 117-81-7). *RegulToxicolPharmacol*. 2009;55(3):249-58.
50. Hays SM, Aylward LL, Kirman CR, Krishnan K, Nong A. Biomonitoring equivalents for di-isononyl phthalate (DINP). *RegulToxicolPharmacol*. 2011;60(2):181-8.
51. Aylward LL, Hays SM, Gagne M, Krishnan K. Derivation of Biomonitoring Equivalents for di-n-butyl phthalate (DBP), benzylbutyl phthalate (BzBP), and diethyl phthalate (DEP). *RegulToxicolPharmacol*. 2009;55(3):259-67.
52. German Human Biomonitoring C. [Standardization of substance contents in urine--creatinine. Statement of the Commission "Human Biomonitoring" of the Environmental Agency]. *BundesgesundheitsblattGesundheitsforschungGesundheitsschutz*. 2005;48(5):616-8.
53. O'Brien KM, Upson K, Cook NR, Weinberg CR. Environmental Chemicals in Urine and Blood: Improving Methods for Creatinine and Lipid Adjustment. *Environ Health Perspect*. 2015.
54. Belgian Steering Committee on HBM. DEMOCOPHES National report on Human biomonitoring in mother and children. 2013.
55. Vandentorren S, Zeman F, Morin L, Sarter H, Bidondo ML, Oleko A, et al. Bisphenol-A and phthalates contamination of urine samples by catheters in the Elfe pilot study: implications for large-scale biomonitoring studies. *Environ Res*. 2011;111(6):761-4.

56. Philippat C, Botton J, Calafat AM, Ye X, Charles MA, Slama R. Prenatal exposure to phenols and growth in boys. *Epidemiology*. 2014;25(5):625-35.
57. Exley K, Aerts D, Biot P, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G, et al. Pilot study testing a European human biomonitoring framework for biomarkers of chemical exposure in children and their mothers: experiences in the UK. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015.
58. Ye X, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe VW, Tiemeier H, et al. Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Hyg Environ Health*. 2009;212(5):481-91.
59. Ye X, Pierik FH, Hauser R, Duty S, Angerer J, Park MM, et al. Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: the Generation R study. *Environ Res*. 2008;108(2):260-7.
60. Casas M, Valvi D, Ballesteros-Gomez A, Gascon M, Fernandez MF, Garcia-Esteban R, et al. Exposure to Bisphenol A and Phthalates during Pregnancy and Ultrasound Measures of Fetal Growth in the INMA-Sabadell Cohort. *Environ Health Perspect*. 2015.
61. Valvi D, Monfort N, Ventura R, Casas M, Casas L, Sunyer J, et al. Variability and predictors of urinary phthalate metabolites in Spanish pregnant women. *Int J Hyg Environ Health*. 2015;218(2):220-31.
62. Zota AR, Calafat AM, Woodruff TJ. Temporal trends in phthalate exposures: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2010. *Environ Health Perspect*. 2014;122(3):235-41.
63. Helm D. Correlation between production amounts of DEHP and daily intake. *Sci Total Environ*. 2007;388(1-3):389-91.
64. Wittassek M, Wiesmuller GA, Koch HM, Eckard R, Dobler L, Muller J, et al. Internal phthalate exposure over the last two decades--a retrospective human biomonitoring study. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210(3-4):319-33.
65. Lakind JS, Levesque J, Dumas P, Bryan S, Clarke J, Naiman DQ. Comparing United States and Canadian population exposures from National Biomonitoring Surveys: bisphenol A intake as a case study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2012;22(3):219-26.

3.5 Pesticides

La France, premier pays de l'Union Européenne (UE) en termes de surface agricole utile, est également l'un des plus gros utilisateurs mondiaux de pesticides [1; 2]. L'intensité et la diversité des usages de pesticides, à des fins agricoles ou non (usages domestiques, entretien des voiries, etc.), a conduit à leur présence ubiquitaire dans l'environnement et les organismes [1]. Associés à ces multiples usages, il existe une multiplicité de substances actives et de produits présents sur le marché. De ce fait, ainsi qu'en raison des effets potentiels pour la santé humaine d'une exposition aux pesticides, la connaissance des niveaux d'imprégnation de la population française par ces substances est nécessaire. La femme enceinte et le fœtus en développement constituent une population particulièrement sensible, compte tenu des possibles effets des pesticides sur l'issue de la grossesse et la santé ultérieure de l'enfant [3].

En France, quelques études ont permis de décrire l'imprégnation humaine par les pesticides de la population générale adulte métropolitaine [4] et des femmes enceintes dans le cadre d'études locales (Bretagne [5-9], Ile-de-France et Rhône Alpes [10] et Antilles [11-15]).

Dans le cadre du volet périnatal, l'exposition des femmes enceintes aux pesticides a été estimée à travers la mesure des concentrations de biomarqueurs dans les urines maternelles prélevées au moment de l'accouchement. Ces mesures ont été mises en œuvre au sein d'un sous-échantillon de près de 1 077 femmes enceintes incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe, en 2011, en France continentale.

3.5.1 Généralités sur les pesticides

3.5.1.1 Utilisations et réglementations

Les pesticides regroupent de multiples substances et produits commerciaux utilisés pour la lutte contre les nuisibles (animaux, végétaux, champignons), pour réguler la croissance des végétaux, pour protéger les produits de culture lors de leurs transports et stockages ou comme agents défoliants et dessiccants [3].

Les pesticides sont utilisés en agriculture, pour l'entretien des voiries, des voies ferrées, des espaces verts publics, des terrains de sports et de loisirs, pour la désinsectisation des locaux, pour l'hygiène publique (notamment hospitalière), pour les soins vétérinaires et pour le traitement du bois. Au niveau domestique, ils sont principalement utilisés en tant qu'insecticides, pour le traitement des plantes, des jardins et potagers ou encore comme antiparasitaires chez les humains et chez les animaux domestiques.

En 2012, plus de 300 substances actives étaient autorisées en France [3]. Les ventes agricoles de pesticides en France en 2011 s'élevaient à 77 000 tonnes et concernaient pour une majeure partie des fongicides (28 000 tonnes), suivis par les herbicides (26 000 tonnes) et dans une moindre mesure les insecticides (1 200 tonnes). Ces données sont issues des ventes annuelles déclarées par les principales firmes phytosanitaires, publiées par l'Union des industries de la protection des plantes (l'UIPP) pour la France métropolitaine⁵⁵. Selon ces données, les livraisons de pesticides vendus en France ont diminué d'environ un tiers en France entre 1997 et 2009. D'après l'expertise collective conduite en 2005 par l'Institut national de la recherche agronomique (Inra) et l'Institut national de recherche en sciences et technologies pour l'environnement et l'agriculture (IRSTEA- ex Cemagref), les cultures de maïs, de céréales à paille, de colza et de vignes utilisent 80 % des quantités de pesticides alors qu'elles ne représentent que 40 % de la surface agricole utile (SAU) [16].

⁵⁵ <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lessentiel/ar/2439/0/quantites-pesticides-vendues-france.html>

Les usages de pesticides sont régis par quatre réglementations européennes s'appliquant en France :

- le règlement 1107/2009, concernant les substances et produits phyto-pharmaceutiques⁵⁶ ;
- le règlement 528/2012/CE, concernant les substances et produits biocides⁵⁷ ;
- la directive 2004/27/CE, concernant les antiparasitaires à usage humain⁵⁸ ;
- la directive 2004/28/CE, concernant les antiparasitaires à usage vétérinaire⁵⁹.

Le contrôle de la contamination de l'eau et des denrées alimentaires par les pesticides sont assurés par les services de l'état (DGCCRF, DGAL, ARS) et les responsables de la distribution d'eau. Les limites de qualité de l'eau potable sont fixées par le Code de la santé publique (CSP), en application des directives européennes 98/83/CE⁶⁰ et 75/440/CEE⁶¹. Pour la plupart des pesticides, les concentrations limites sont de 2 µg/L dans les eaux brutes et de 0,1 µg/L dans l'eau du robinet. Elles sont fixées à 5 µg/L dans les eaux brutes et à 0,5 µg/L dans l'eau du robinet pour la somme des concentrations en pesticides. Pour les produits d'origine animale ou végétale destinés à la consommation humaine, des limites maximales de résidus (LMR) sont fixées par le règlement 396/2005/CE⁶².

À l'heure actuelle, hors milieu professionnel, il n'existe pas de limite réglementaire relative à la présence de pesticides dans l'air, ni d'obligation de surveillance atmosphérique, que ce soit au niveau français ou européen [3; 17]. Toutefois, certaines associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) mettent en place depuis 2000 des campagnes régionales/ locales spécifiques de mesure des pesticides dans l'air [18] et le lancement d'une campagne exploratoire nationale de surveillance des pesticides dans l'air fait l'objet d'une action inscrite dans le PNSE3 (action n°29) [19]. Le choix des pesticides à inclure dans ce suivi fait l'objet d'une priorisation.

3.5.1.2 Pesticides étudiés dans le volet périnatal

Les pesticides étudiés dans le cadre du programme national de biosurveillance ont été définis en se fondant sur des critères de faisabilité (expériences étrangères et françaises), de pertinence (usages et principales informations sur la toxicité des substances) et d'intérêt général (réglementation, priorités en termes de conséquences sur la santé ou de voies d'exposition) (cf. § 2.1). Les pesticides étudiés dans le volet périnatal sont les suivants :

- Atrazine

L'atrazine est un herbicide organoazoté, autrefois très utilisé pour le désherbage du maïs, mais interdit d'utilisation agricole depuis 2003. La persistance et le temps de demi-vie importants de ce composé ou de ses métabolites font que malgré une diminution progressive de leur présence dans les milieux en contact avec l'homme, ils sont toujours présents dans l'environnement, principalement dans les eaux de distribution [20].

⁵⁶ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1420536999784&uri=CELEX:32009R1107>

⁵⁷ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1420537080504&uri=CELEX:32012R0528>

⁵⁸ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1420537275562&uri=CELEX:32004L0027>

⁵⁹ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1420537337813&uri=CELEX:32004L0028>

⁶⁰ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1420538288766&uri=CELEX:31998L0003>

⁶¹ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1420538461997&uri=CELEX:31975L0440>

⁶² <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?qid=1420538561088&uri=CELEX:32005R0396>

- Glyphosate

Le glyphosate est un désherbant, deuxième substance active la plus utilisée en France, à la fois en agriculture (fruits, légumes, grandes cultures, vignes) mais également pour des usages non agricoles (entretien des espaces verts et des bordures de voiries notamment). C'est le composant actif des produits Roundup® du groupe Monsanto, classé en mars 2015 comme cancérigène probable (2A) par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ), agence dépendante de l'Organisation mondiale de la santé [21].

- Propoxur

Le propoxur est un insecticide de la famille des carbamates, utilisé notamment comme antiparasitaire pour les animaux domestiques (colliers antipuces). Il est également l'une des principales substances actives des produits commerciaux Baygon® ou Blattanex®, employés pour lutter contre les insectes volants ou rampants. Il est utilisé internationalement, en remplacement du DDT, pour la lutte antivectorielle (malaria notamment). Il n'a pas d'autorisation pour un usage agricole.

- Chlorophénols

Les chlorophénols sont des substances organochlorées (OC) dont certains ont été utilisés comme pesticides, principalement en tant qu'antiacarien, antiparasitaire, antimite et antiseptique. Ils ont également été employés comme intermédiaires de synthèse dans la production de colorants, de pigments, de résines phénoliques, d'autres pesticides et comme conservateurs dans les industries des peintures, du textile, des cosmétiques, des médicaments et du cuir. Ils peuvent par ailleurs être produits lors du blanchiment de la pâte à papier ou lors des processus de chloration de l'eau. Ces substances ont ainsi été utilisées dans de très nombreuses applications à la fois médicales, paramédicales, industrielles et domestiques, mais elles ont progressivement été remplacées par d'autres biocides. Le 1,4-dichlorobenzène a été très utilisé comme antimite jusqu'en 2007. Les paradichlorobenzène (1,4-dichlorobenzène et 1,3 dichlorobenzène) étaient également couramment utilisés comme désodorisant d'atmosphère, désinfectant, insecticide et rodenticide. Les trichlorophénols (TCP) et le pentachlorophénol (PCP) ont principalement été utilisés comme agent de préservation du bois (lindane). L'acide 2,4 dichlorophénoxyacétique (2,4-D) est utilisé comme désherbant.

- Pesticides organophosphorés

L'usage des pesticides organophosphorés (OP) s'est développé au début des années 1950, comme alternative aux composés organochlorés principalement en tant qu'insecticides et antiparasitaires. Ils ont été utilisés tant dans le domaine agricole, horticole, forestier et industriel (textiles, produits plastiques et pétroliers), qu'au niveau domestique (traitement des habitations et jardins, antiparasitaires pour animaux domestiques) ou vétérinaire (élevage ou domestique). Néanmoins, en 2012, seule une dizaine de molécules d'OP étaient encore autorisées en France comme produits phytopharmaceutiques, notamment le malathion comme anti-poux (Prioderm®).

- Pyréthriinoïdes

La famille des pyréthriinoïdes comprend de nombreuses substances, introduites sur le marché à partir du milieu des années 1970 et parmi les plus utilisées aujourd'hui. Moins rémanents et moins toxiques pour les mammifères, ils remplacent peu à peu les pesticides organochlorés et organophosphorés utilisés comme insecticides et antiparasitaires. Les pyréthriinoïdes sont utilisés dans les cultures agricoles pour lutter contre les ravageurs, en particulier dans les vignes. Ils sont également utilisés dans les milieux forestiers, dans les bâtiments publics, en

particulier dans les milieux hospitaliers, ou encore au niveau domestique (traitement des logements et jardins, antiparasitaires pour animaux domestiques et anti-poux), et pour la protection des textiles (tapis, cuir) ou du bois.

3.5.1.3 Exposition de la population

- Expositions alimentaires

En population générale, la consommation d'aliments contaminés par des pesticides est généralement reconnue comme la principale source d'exposition aux pesticides [22; 23]. Deux études, conduites respectivement par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) en France et par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) en Europe, ont permis d'estimer la présence de résidus de pesticides dans l'alimentation [24; 25]. Dans le cadre de la seconde étude de l'alimentation totale (EAT2), conduite par l'Anses entre 2007 et 2009, 283 substances actives phytosanitaires ont été dosées dans 194 types d'aliments (préparés « tels que consommés ») et boissons [24]. Les aliments sélectionnés pour l'étude étaient ceux qui étaient les plus consommés par la population générale française ou ceux susceptibles d'être fortement contaminés par les polluants recherchés. Si seulement 26% des substances phytosanitaires analysées ont été détectées dans les aliments, la moitié des aliments étudiés (majoritairement les fruits et les légumes) présentaient des traces d'au moins un pesticide. Les pesticides les plus fréquemment retrouvés étaient des insecticides organophosphorés et des fongicides (dicarboxidimes, carbamates, imidazoles).

Les données de contamination des aliments par le glyphosate et l'atrazine sont peu nombreuses. Dans l'étude conduite par l'Efsa en 2009, l'atrazine n'était pas détectée dans les fruits et légumes dans lesquels cette substance a été recherchée. Dans cette étude, près de 10% des échantillons de céréales analysés présentaient des teneurs quantifiables en glyphosate et 2,8% pour son métabolite, l'acide aminométhylphosphonique (AMPA). Aucun échantillon de fruits et noix, et seulement 0,1% des échantillons de légumes présentaient des valeurs quantifiables de propoxur [25]. Aucun résidu de propoxur n'a été détecté dans les aliments analysés dans le cadre de l'EAT2 [26; 27].

Des apports alimentaires en chlorophénols sont possibles du fait de la consommation de poissons (d'eau douce en particulier) contaminés via les sédiments. Dans les 223 denrées analysées dans le cadre de l'EAT2, seul le pentachlorophénol a fait l'objet de dosages. Il n'a cependant jamais été détecté.

Les pesticides organophosphorés et les pyréthriinoïdes, autorisés en agriculture pour de multiples usages, peuvent contaminer notamment les fruits, légumes et produits céréaliers. En raison de leur caractère lipophile, les organophosphorés peuvent également se bioaccumuler chez les animaux d'élevage et dans certains produits de la mer. Néanmoins, la contamination des denrées alimentaires par ces deux familles de pesticides est généralement modérée [24; 28; 29]. Dans l'EAT2, les pourcentages de détection des pesticides organophosphorés dans les aliments analysés variaient de 0 % à 3 % (chlorpyrifos) voire 7 % (pyrimiphos). Pour les pyréthriinoïdes, seule la deltaméthrine a été recherchée ; celle-ci n'a été détectée dans aucun des 1 235 échantillons alimentaires analysés. Sous l'hypothèse haute de contamination des aliments, le principal contributeur de l'exposition alimentaire par les pyréthriinoïdes était la consommation de légumes [24].

- Exposition via l'eau de boisson

Les limites de qualité fixées par les réglementations européenne et française pour les eaux brutes et l'eau de distribution, permettent de contrôler la contamination des eaux par ces

substances. En 2010, 4 % de la population française a été concernée par une distribution d'eau du robinet ponctuellement non conforme.

L'atrazine, ses métabolites et le glyphosate étaient les principales substances à l'origine des dépassements de la limite de qualité de l'eau potable. Le propoxur est généralement non détecté dans les eaux destinées à la consommation [26; 27].

Les chlorophénols peuvent contaminer l'eau de boisson du fait de sa désinfection par chloration, mais généralement à de très faibles concentrations (les chlorophénols conférant à l'eau un goût désagréable dès 0,1 µg/L).

En raison de l'hydrosolubilité modérée des organophosphorés et des pyréthriinoïdes, l'exposition des populations via l'eau de boisson est considérée comme négligeable.

- Exposition environnementale

Bien que peu étudiée et considérée comme mineure en comparaison avec la voie orale, la voie respiratoire constitue une autre source d'exposition potentielle aux pesticides. Les pesticides utilisés en agriculture peuvent être dispersés dans l'atmosphère, à la fois au moment de leur application, en particulier lors d'un épandage aérien, et après l'application, à travers la volatilisation depuis les sols ou les végétaux, ou encore par érosion éolienne. En fonction des caractéristiques physico-chimiques de la substance et des conditions climatiques, les composés émis peuvent être retrouvés dans l'atmosphère sur de très longues distances et parfois même longtemps après l'interdiction de leur usage. Un lien positif a notamment été mis en évidence entre la contamination de l'air extérieur par les pesticides et les activités d'épandage agricole, avec des concentrations plus faibles en hiver et des pics au printemps et en arrière-saison (ces deux dernières saisons correspondant aux périodes d'épandage) [3]. La proximité des lieux de résidence avec les zones traitées a ainsi été identifiée comme un facteur déterminant des niveaux de concentrations urinaires de pesticides, notamment pour les herbicides [8] et les composés organophosphorés [22; 23].

La proximité d'usine d'incinération de déchets contenant des matières organiques et des sources de chlore peut constituer une source d'exposition aux chlorophénols, bien que cette voie semble minoritaire compte tenu de la faible volatilité de ces composés [22].

- Exposition domestique

L'utilisation de pesticides au domicile peut entraîner des expositions directes lors de l'application [30; 31] et secondairement par contact ou ingestion (manuportage, notamment chez les fumeurs) des résidus présents dans les poussières des logements [3; 22; 23; 32]. Le contact avec les résidus de pesticides semble cependant constituer une part mineure de l'exposition totale, notamment pour les organophosphorés [33].

Les usages domestiques de pesticides concernent le plus fréquemment la lutte contre les insectes, les traitements antiparasitaires (humains pour lutter contre les poux, et vétérinaire pour lutter contre les puces et les tiques) et la protection du bois, mais aussi le traitement des végétaux intérieurs ou des espaces extérieurs (jardins, potagers, terrasses). Dans ce cadre, certaines formes d'application (spray / bombes, poudres / diffuseurs électriques) semblent plus exposantes que d'autres [34-36]. L'utilisation domestique de certains détergents, désinfectants, désodorisants pourrait également être à l'origine d'une contamination des logements par les pesticides [18; 22].

Différentes études réalisées en France depuis 2001 ont mis en évidence la présence de pesticides dans l'air intérieur des logements, souvent à des concentrations supérieures à celles dans l'air extérieur [26; 37-40]. L'étude Expope en 2005 a montré que les pyréthriinoïdes

étaient les insecticides les plus fréquemment retrouvés dans les logements (présents dans 88,5 % d'entre eux) [39], ce qui est cohérent avec la prédominance de leur usage domestique [39; 41]. Le propoxur (carbamate), les pesticides organophosphorés (diazinon, dichlorvos, chlorpyrifos et fenthion), et organochlorés (endosulfan, dieldrine, lindane et α -HCH) étaient également retrouvés. L'étude Expope a mis en évidence divers facteurs associés aux concentrations de pesticides dans les logements, comme l'aération passive des locaux, l'ancienneté du logement, l'utilisation de produits antipoux, le nombre de plantes dans la maison et l'absence d'un jardin [39]. Une association entre l'usage domestique de pesticides et l'imprégnation par ces substances ou leurs métabolites a été mise en évidence dans plusieurs études [4; 42].

- [Exposition professionnelle](#)

La voie cutanée semble être la voie majeure de pénétration des pesticides dans l'organisme en milieu professionnel. L'exposition professionnelle aux pesticides peut concerner les agriculteurs, mais aussi les personnes en charge de l'entretien des espaces verts et publics, de l'hygiène publique, des soins vétérinaires ou encore les personnes intervenant dans le traitement des bois ou dans la manipulation de bois traités. L'exposition peut se produire dès l'achat du produit, durant son transport et son stockage, lors de la préparation des solutions pour l'épandage et de l'épandage des pesticides, lors du nettoyage du matériel, de contaminations accidentelles, ou lors des travaux dans les champs traités. Des mesures de protection des professionnels existent (équipements de protection individuelle (EPI) et délais minimal d'accès à une zone après traitement définis par un arrêté de 2006), mais leur application est incertaine.

L'exposition professionnelle pourrait également être à l'origine d'une contamination des logements des travailleurs (air, sols, poussières) liée à l'importation, au domicile, de pesticides transportés via les vêtements ou les chaussures de travail [43; 44].

- [Exposition in utero et via le lait maternel](#)

Les pesticides sont susceptibles de traverser la barrière placentaire et d'être excrétés dans le lait maternel. Ainsi, le fœtus et le jeune enfant peuvent être exposés aux pesticides au cours de la grossesse et de l'allaitement.

3.5.1.4 Devenir dans l'organisme

- [Absorption, distribution et élimination](#)

L'atrazine est facilement absorbée par la voie gastro-intestinale et dans une moindre mesure par les voies respiratoire et cutanée (16 %) [45]. L'atrazine et ses métabolites se concentrent dans les globules rouges, auxquels les triazines se lient préférentiellement, mais aussi dans le rein, le foie et la rate. L'atrazine est métabolisée par actions de désalkylation via les mono-oxygénases à cytochrome P450 et de déchlorination via les glutathion-S-transférases, principalement sous forme de métabolites N-désalkylés [46; 47]. La majorité de l'atrazine et de ses métabolites est éliminée par la voie urinaire et dans une moindre mesure dans les fèces. Un suivi réalisé auprès de travailleurs a montré que la demi-vie d'élimination de l'atrazine et de ses métabolites dans les urines était de 8 heures et l'élimination complète dans les urines avait lieu après un peu plus de 24 heures [48]. La même étude a montré que, dans les urines, l'atrazine est principalement éliminée sous la forme de ses métabolites, soit l'atrazine bidéalkylée (80 %), la désisopropylée (10 %), la dééthylée (8 %). La forme inchangée de l'atrazine représente 2 % de la concentration totale éliminée dans les urines [48].

La toxicocinétique du glyphosate a été étudiée dans le cadre de plusieurs études conduites chez le rat [49-51]. Bien que les résultats de ces études ne soient pas tous publics, ils ont été

synthétisés dans le cadre d'une évaluation du risque pour la santé humaine d'une exposition au Roundup® [52]. D'après les données disponibles, l'absorption par voie orale du glyphosate et de son métabolite principale dans l'environnement, l'AMPA, est faible (comprise entre 15 % et 36 %). L'absorption du glyphosate à travers la peau, basée sur des études *in vivo* et *in vitro*, est également très limitée (moins de 2 %) [53] et l'absorption par inhalation n'a pas été déterminée. Une fois dans l'organisme, le glyphosate est très peu métabolisé (moins de 0,5 % est métabolisé en AMPA) et il ne se bioaccumule pas ; seule une très faible proportion fait l'objet d'une distribution et d'un stockage tissulaire, essentiellement au niveau osseux [52]. Le glyphosate et l'AMPA sont principalement éliminés dans les fèces (80-90 %), quasi-exclusivement sous forme inchangée puis, dans une moindre mesure, dans les urines (10 %) [51]. Chez l'animal, la demi-vie d'élimination du glyphosate (uniquement disponible pour la voie orale) est d'environ 6 heures [52]. Il n'existe pas de données de cinétique chez l'Homme.

Comme les autres insecticides de la famille des carbamates, le propoxur est rapidement absorbé par les voies gastro-intestinale, cutanée et plus mineure par la voie respiratoire [54]. Il est ensuite rapidement métabolisé par des réactions de dépropylation, d'hydrolyse et d'hydroxylation, majoritairement en 2-IPP (83 %) [55]. Le propoxur et son métabolite sont excrétés principalement dans l'urine (60 %) et dans une moindre mesure dans les fèces [54], avec une demi-vie de 3 à 4 jours [56].

La toxico-cinétique des chlorophénols a principalement été étudiée pour le pentachlorophénol, produit de dégradation du lindane. Les données disponibles chez l'animal et l'Homme montrent que les chlorophénols sont rapidement absorbés par voies gastro-intestinale et cutanée [57]. L'absorption par inhalation a également été observée pour le PCP chez l'Homme [58]. Après absorption, les chlorophénols sont distribués principalement vers le foie et les reins, puis dans une moindre mesure vers le système cerveau, les muscles et les tissus adipeux. Ils sont rapidement métabolisés au niveau hépatique, principalement par conjugaison (sulfoconjugaison, glucuronidation) [57]. Les principaux métabolites sont le 4-monochlorophénol (4-MCP), le 2,4-dichlorophénol (2,4-DCP) et le 2,5-dichlorophénol (2,5-DCP), métabolites des paradichlorobenzènes et de l'herbicide 2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique), et les 2,4,5- trichlorophénol (2,4,5-TCP) et 2,4,6- trichlorophénol (2,4,6-TCP). Les chlorophénols sont éliminés principalement dans les urines (plus de 80 %) et dans une moindre mesure dans les fèces, sous forme inchangée ou conjuguée [57; 58]. Les demi-vies d'élimination sont directement proportionnelles au degré de chloration des chlorophénols ; elles sont comprises entre quelques heures et environ 20 jours pour le PCP chez l'Homme [59].

La toxico-cinétique des pesticides organophosphorés a été peu étudiée chez l'Homme et les données disponibles sont inégales selon les pesticides au sein de cette famille. De façon générale, l'absorption des pesticides organophosphorés par voie orale est rapide et quasiment complète (environ 70 – 90 %) [60-62]. L'absorption par voie cutanée est faible (environ 3 %) et l'absorption par inhalation a été peu étudiée chez l'Homme. Les pesticides organophosphorés se distribuent dans tout l'organisme, principalement dans le tissu adipeux, le foie et les reins, et dans une moindre mesure au niveau du système nerveux, des muscles et de la moelle osseuse [60-62]. Suite à leur absorption, la plupart des organophosphorés sont rapidement biotransformés dans le foie en métabolites, par oxydation et hydrolyse. Les dialkylphosphates issus de cette métabolisation, sont principalement les alcools [63] :

- diméthyl-alkylphosphates (DMAP) : diméthylphosphate (DMP), diméthylthiophosphate (DMTP) et diméthylidithiophosphate (DMDTP),
- diéthyl-alkylphosphates (DEAP) : diéthylphosphate (DEP), diéthylthiophosphate (DETP), diéthylidithiophosphate (DEDTP).

Chez l'Homme, les pesticides organophosphorés et leurs métabolites sont éliminés dans les urines (70 à 90 %) et dans les fèces (environ 16 %). Les demi-vies d'élimination sont différentes selon les pesticides et ne sont pas renseignées pour l'ensemble des molécules. Selon les données disponibles, elles sont comprises entre 6 h (malathion) [62] et 27 h (chlorpyrifos) [64].

Les études conduites chez l'Homme et l'animal montrent que les pyréthrinoïdes sont rapidement absorbés par voie digestive (entre 40 et 60 % de la dose administrée), cutanée (moins de 2 % de la dose administrée) et respiratoire (pas d'estimation du taux d'absorption) [65]. La distribution des pyréthrinoïdes dans l'organisme humain a été peu étudiée ; seules des résultats d'études conduites chez l'animal sont disponibles. Les pyréthrinoïdes sont rapidement distribués dans l'organisme et se concentrent de façon limitée, du fait de leur faible caractère liposoluble, dans les tissus riches en lipides (tissu adipeux, système nerveux central et périphérique) [65]. Ils sont rapidement métabolisés par hydrolyse et diverses réactions d'oxydation et/ou de conjugaison. Les principaux métabolites produits sont les acides 3-phénoxybenzoïque (3-PBA), 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (F-BPA), cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (cis-DBCA), cis-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (cis-DCCA) et trans-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (trans-DCCA) [66]. Les pyréthrinoïdes et leurs métabolites sont principalement éliminés dans les urines et, dans une moindre mesure, les fèces. Les demi-vies d'élimination urinaire de la plupart des pyréthrinoïdes (substances mères et métabolites) varient entre 6 et 17 heures avec une élimination généralement complète en 4 à 12 jours [65].

Tous les pesticides étudiés ont la capacité de passer la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel.

- [Métabolisme pendant la grossesse](#)

Les études qui ont suivi l'évolution de l'imprégnation des femmes par certains pesticides au cours de leur grossesse, n'ont pas mis en évidence une tendance à la diminution ou à l'augmentation des concentrations urinaires de pesticides au cours de la grossesse [22; 67; 68]. Cependant, il existe une variabilité inter-individuelle importante des concentrations en pesticides mesurées à partir de prélèvements urinaires ponctuels réalisés à différentes périodes de la grossesse.

Les modifications de la fonction rénale au cours de la grossesse sont, en effet, susceptibles de modifier les concentrations urinaires de pesticides. D'une part, l'augmentation de 50 % du taux de filtration glomérulaire, peut entraîner une diminution de la créatinine sérique et urinaire [69] ; *a contrario*, chez certaines femmes, l'augmentation de la sécrétion de l'hormone antidiurétique, peut entraîner une augmentation de la concentration en créatinine urinaire. L'ajustement des résultats de concentrations urinaires de pesticides sur la créatinine est donc indispensable afin de prendre en compte les modifications de la dilution urinaire pendant la grossesse.

[3.5.1.5 Effets sanitaires](#)

La femme enceinte et le fœtus en développement constituent une population particulièrement sensible aux effets potentiels des pesticides [3]. En effet, l'exposition de l'organisme en développement à des pesticides peut avoir des répercussions pendant la grossesse (avortements spontanés, malformations congénitales, diminution du poids de naissance ou de la durée de gestation) ou ultérieurement, chez l'enfant (affections du système reproducteur, du métabolisme, de la croissance, du développement psychomoteur et intellectuel, du comportement, augmentation du risque de cancers). L'expertise collective de l'Inserm a souligné des associations mises en évidence chez des femmes exposées aux pesticides

pendant la grossesse, que ce soit en milieu professionnel, agricole ou non (malformations congénitales, morts fœtales, impact sur le neurodéveloppement) ou en population générale (malformations congénitales essentiellement), lors d'une exposition résidentielle (proximité de zones traitées) ou domestique (utilisation au domicile). Les principales familles de pesticides concernées sont les organochlorés (DDT, HCB, HCH, chlordécone), les organophosphorés (chlorpyrifos, malathion, méthyl-parathion), les triazines (atrazine), les carbamates (propoxur), et les phénoxyherbicides (glyphosate) [3].

3.5.1.6 Mesure et interprétation des niveaux biologiques de pesticides

Dans la quasi-totalité des études disponibles, l'évaluation chez l'Homme de l'imprégnation par les pesticides étudiés dans le volet périnatal ou leurs métabolites repose sur des mesures dans l'urine. D'autres méthodes de dosage dans le sang (plutôt destinées au dosage des composés parents, pesticides organochlorés et organophosphorés, pyréthriinoïdes dans le sérum), dans les cheveux, voire dans la salive existent toutefois.

Les pesticides étudiés dans le volet périnatal ayant une durée de demi-vie courte dans l'organisme humain (quelques heures à quelques jours), la présence de ces substances ou de leurs métabolites dans les milieux biologiques témoigne d'une exposition récente. Les métabolites des pesticides organochlorés, organophosphorés et des pyréthriinoïdes mesurés sont généralement communs à plusieurs pesticides (cf. tableau 22) [63; 66]. Seuls quelques-uns, tel que le Cis-DBCA sont spécifiques à une substance mère, la deltaméthrine en l'occurrence [66]. Par ailleurs, la présence d'un métabolite de pesticides dans l'organisme peut être liée à la dégradation de la substance mère *in vivo* mais également dans l'environnement. Pour les métabolites de pyréthriinoïdes, le rapport entre les isomères *trans* et *cis* de l'acide 3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (Cl2CA) est un indicateur de la voie d'exposition aux substances parentes de ces métabolites. Par exemple, après exposition à la cyperméthrine par voie cutanée, le ratio de *trans/cis*-DCCA est d'environ 1:1, alors que ce ratio est de l'ordre de 2:1 après une exposition par voie orale ou inhalation [70].

À l'exception du PCP, il n'existe pas de seuil sanitaire pour la concentration des pesticides ou de leurs métabolites dans l'urine, ni de valeur de référence pour la population générale française. Pour le PCP, la Commission allemande de biosurveillance a proposé des valeurs seuils appliquées à la biosurveillance dans l'urine, égales à 25 µg/L (20 µg/g créatinine) pour l'HBM-I et à 40 µg/L (30 µg/g créatinine) pour l'HBM-II [71]. La valeur HBM-I est à considérer comme un niveau de contrôle plutôt que comme un seuil sanitaire, en revanche la valeur HBM-II représente la concentration biologique en biomarqueur au-dessus de laquelle (selon les connaissances actuelles) il existe un risque accru d'effets défavorables sur la santé (cf. § 1.3.2.2). Pour les pyréthriinoïdes, des valeurs d'équivalent de biomonitoring (BE) ont été développées pour le *cis*-DBCA urinaire, métabolite associé à l'exposition à la deltaméthrine (50 µg/L pour les adultes et 7 µg/L chez les enfants) et au 4-F-3-PBA, métabolite associé à une exposition à la cyfluthrine (400 µg/L) [72; 73] (cf. § 1.3.2.2). Ces valeurs ont été élaborées pour être utilisées comme des valeurs de gestion à un niveau populationnel et ne peuvent être considérées qu'à titre indicatif.

I TABLEAU 22 I

Correspondance entre l'exposition aux pesticides et la présence de leurs métabolites dans l'urine

Pesticides (n° CAS)	Métabolites						
	Chlorophénols		2,4-DCP	2,5-DCP	2,4,5-TCP	2,4,6-TCP	PCP
Bifenox (42576-02-3)			X				
*Acide 2,4-dichlorophenoxyacétique (94-75-7)			X				
Acide 4(2,4-dichlorophenoxy)butyrique (94-82-6)			X				
*1,3-dichlorobenzene (541-73-1)			X				
*1,4 dichlorobenzene (106-46-7)				X			
*Dichlofenthion (97-17-6)			X				
Dichlorprop-p (120-36-5)			X				
*Dichlofop (51338-27-3)			X				
*Lindane (58-89-9)				X	X	X	X
Pesticides organophosphorés	DMP	DMTP	DMDTP	DEP	DETP	DEDTP	
*Méthyl-Azinphos (86-50-0)	X	X	X				
*Chlorpyrifos (2921-88-2)				X	X		
Méthyl-Chlorpyrifos (5598-13-0)	X	X					
*Coumaphos (56-72-4)				X	X		
Dichlorvos (62-73-7)	X						
*Diazinon (333-41-5)				X	X		
*Dicrotophos (141-66-2)	X						
Diméthoate (60-51-5)	X	X	X				
*Disulfoton (298-04-4)				X	X	X	
*Ethion (563-12-2)				X	X	X	
*Fénitrothion (122-14-5)	X	X					
*Fenthion (55-38-9)	X	X					
*Malathion (121-75-5)	X	X	X				
*Méthidathion (950-37-8)	X	X	X				
*Naled (300-76-5)	X						
Méthyl-Oxydéméton (301-12-2)	X	X					
*Méthyl-Parathion (298-00-0)	X	X					
*Éthyl-Parathion (56-38-2)				X	X		
*Phorate (298-02-2)				X	X	X	
Phosmei (732-11-6)	X	X	X				
Méthyl-Pyrimiphos (29232-93-7)	X	X					
*Sulfotepp (3689-24-5)				X	X		
*Téméphos (3383-96-8)	X	X					
*Terbufos (13071-79-9)				X	X	X	
*Tétrachlorvinphos (22248-79-9)	X						
Pyréthrinoïdes	3-PBA	cis-DCCA	trans-DCCA	4-F-3-PBA	cis-DBCA		
*Cyfluthrine (68359-37-5)		X	X	X			
Lambda-cyhalothrine (91465-08-6)	X						
Cyperméthrine (52315-07-8)	X	X	X				
Deltaméthrine (52918-63-5)	X					X	
*Fenpropathrine (39515-41-8)	X						
*Fenvalérate (51630-58-1)	X						
*Fluméthrine (69770-45-2)				X			
Fluvalinate-tau (102851-06-9)	X						
Perméthrine (52645-53-1)	X	X	X				
*Phénothrine (26002-80-2)	X						
*Tralométhrine (66841-25-6)	X						

* Pas d'usage phytopharmaceutique autorisé en France, d'après la base de données e-phy⁶³

⁶³ <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/> [consulté le 12/10/2017].

3.5.2 Résultats des analyses descriptives

3.5.2.1 Niveaux d'imprégnation par les pesticides

Initialement, 1 100 femmes enceintes ont été sélectionnées pour un dosage des pyréthriinoïdes et autres pesticides. Pour le dosage des pyréthriinoïdes, 23 femmes ont été exclues du fait : d'anomalies de volumétrie (n=15), de tubes cassés pendant le dosage (n=4) et suite à des abandons de participation de femmes qui ont demandé la destruction rétrospective des données les concernant (n=4). En raison d'interférences lors de l'analyse pour les dosages de 4-F-3-PBA et de cis-DCCA, les résultats pour ces biomarqueurs n'ont pu être produits pour respectivement 18 et 21 femmes. Au final, des résultats sont donc disponibles pour 1 077 femmes enceintes pour les 3-PBA, cis-DBCA et trans-DCCA, pour 1 059 femmes enceintes pour le 4-F-3-PBA et 1 056 femmes pour le cis-DCCA. Pour le dosage des autres biomarqueurs de pesticides, 64 femmes ont été exclues du fait : d'anomalies de volumétrie (n=59), d'anomalies d'identification (n=1) ou d'abandons avec demande de destruction rétrospective des données les concernant (n=4). Au final, des résultats pour ces biomarqueurs sont donc disponibles pour 1 036 femmes enceintes.

Les taux de quantification et la distribution (moyenne géométrique et P25, P50, P75 et P95) des niveaux de biomarqueurs de pesticides dans l'urine sont présentés dans le tableau 23. Les concentrations sont présentées en µg/L et ajustées sur la créatinine uniquement pour les pyréthriinoïdes, seule famille de pesticides fréquemment mesurée à un niveau quantifiable dans le volet périnatal. Pour les biomarqueurs présentant un taux de censure élevé (% > LOQ inférieur à 60 %), les moyennes n'ont pu être calculées.

Les taux de détection et de quantification des biomarqueurs de pesticides étudiés dans le volet périnatal de biosurveillance étaient faibles, à l'exception des pyréthriinoïdes. Pour les herbicides (atrazine, glyphosate et leurs métabolites), les taux de quantification étaient tous inférieurs à 1%. Le taux de quantification du propoxur (3,2 %) était plus faible que pour son métabolite (17,0 %). Environ une mère sur cinq présentait un niveau quantifiable de propoxur ou de son métabolite, le 2-IPP. Néanmoins, seulement 3 % d'entre elles présentaient des niveaux quantifiables pour ces deux biomarqueurs conjointement ; les femmes enceintes ayant un niveau quantifiable de propoxur n'étant majoritairement pas les mêmes que celles présentant un niveau quantifiable de son métabolite. Les taux de quantification des chlorophénols variaient entre 0,4 % et 6,2 % ; près d'une mère sur dix présentait un niveau quantifiable pour au moins un biomarqueur de cette famille. Un sujet sur deux présentait un niveau quantifiable pour au moins un dialkylphosphate, mais les taux de quantification pour chaque biomarqueur étaient généralement faibles (entre 0 % et 28,2%). Les diméthylalkylphosphates (DMAP = DMP, DMTP, DMDTP) étaient mesurés à des niveaux plus élevés que les diéthylalkylphosphates (DEAP = DEP, DETP, DEDTP), ce qui est cohérent avec les observations faites dans les études antérieures [74]. Les biomarqueurs urinaires de pyréthriinoïdes ont été quantifiés chez la quasi-totalité des femmes enceintes de l'échantillon, hormis le 4-F-3-PBA (métabolite de la cyfluthrine et de la fluméthrine, détecté chez 8% des sujets). La concentration urinaire moyenne totale, correspondant à la somme des pyréthriinoïdes (somme des 3-PBA, cis-DBCA, cis-DCCA et trans-DCCA), était de 1,18 µg/L (1,65 µg/g de créatinine). La concentration moyenne la plus élevée était observée pour le 3-PBA (métabolite commun à de nombreux pyréthriinoïdes : 0,34 µg/L), suivie du trans-DCCA (métabolite de la cyfluthrine, trans-cyperméthrine et trans-perméthrine : 0,27 µg/L), du cis-DBCA (métabolite spécifique de la deltaméthrine : 0,23 µg/L), et du cis-DCCA (métabolite de la cyfluthrine, cis-cyperméthrine et cis-perméthrine : 0,16 µg/L). Le ratio de trans/cis-DCCA chez l'ensemble des femmes enceintes incluses était d'environ 1,95, ce qui laissait supposer une exposition à la cyperméthrine et à la perméthrine principalement par voie orale ou par inhalation (cf. § 3.5.1.6). Les distributions des niveaux d'imprégnation par les pyréthriinoïdes (sauf 4-F-3-PBA), détaillées par classe d'âges, des femmes enceintes ayant accouché en France continentale en 2011, sont présentées en annexe 6. La somme des concentrations en

pyréthriinoïdes (hors 4-F-3-PBA) a été calculée pour chaque individu puis la distribution de l'imprégnation totale par les pyréthriinoïdes a été établie (cf. tableau 23).

I TABLEAU 23 I

Distribution des concentrations urinaires de pesticides (en µg/L) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	%>LOQ	MG	IC 95 % MG	P25	P50	P75	P95	IC 95 % P95
Triazines									
Atrazine	1 036	0,0	NC*	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
A.mercapturate	1 036	0,6	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
A. desethyl	1 036	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
A. desisopropyl	1 036	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
A. desethyl desisopropyl	1 036	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
A. hydroxy	1 036	0,9	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
A. hydroxy desethyl	1 036	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
A. hydroxy desisopropyl	1 036	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
A. hydroxy desethyl desisopropyl	1 036	0,1	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Phosphonoglycines									
Glyphosate	1 036	0,3	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Ampa	1 036	0,1	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Carbamates									
Propoxur	1 036	3,2	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
2 IPP	1 036	17,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,25	[0,20 ; 0,28]
Chlorophénols									
4-MCP	1 036	1,4	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
2,4 DCP	1 036	6,2	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,21	[<LOQ ; 0,35]
2,5 DCP	1 036	4,6	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
2,4,5 TCP	1 036	0,4	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
2,4,6 TCP	1 036	0,6	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
PCP	1 036	4,2	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
Métabolites d'organophosphorés (dialkylphosphates)									
DMP	1 036	28,2	NC	NC	<LOD	<LOD	2,22	64,36	[43,66 ; 95,11]
DETP	1 036	20,5	NC	NC	<LOD	<LOD	0,29	2,54	[1,95 ; 3,05]
DMTP	1 036	9,3	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,53	[1,34 ; 3,75]
DMDTP	1 036	8,5	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,16	[2,34 ; 6,37]
DEP	1 036	4,3	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	< LOQ	NC
DEDTP	1 036	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	< LOQ	NC
Métabolites de pyréthriinoïdes									
3 PBA	1 077	99,7	0,36	[0,33 ; 0,38]	0,18	0,36	0,73	1,89	[1,59 ; 2,19]
4-F-3-PBA	1 059	5,7	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,02	[<LOQ ; 0,32]
Cis-DBCA	1 077	99,6	0,23	[0,21 ; 0,26]	0,11	0,23	0,46	1,38	[1,30 ; 1,49]
Cis-DCCA	1 056	99,8	0,16	[0,15 ; 0,17]	0,08	0,16	0,30	0,91	[0,77 ; 0,98]
Trans-DCCA	1 077	99,3	0,27	[0,25 ; 0,30]	0,12	0,26	0,57	2,29	[1,61 ; 2,73]
Σ Pyréthriinoïdes**	1 056	-	1,18	[1,10 ; 1,27]	0,61	1,14	2,26	6,20	[5,17 ; 7,42]

Distribution des concentrations urinaires de pyréthriinoïdes (en µg/g de créatinine) des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (résultats pondérés)

	n	%>LOQ	MG	IC 95 % MG	P25	P50	P75	P95	IC 95 % P95
3 PBA	1 077	99,7	0,50	[0,47 ; 0,53]	0,28	0,50	0,83	2,15	[1,77 ; 2,45]
4-F-3-PBA	1 059	5,7	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	NC
Cis-DBCA	1 077	99,6	0,33	[0,30 ; 0,35]	0,16	0,33	0,61	1,49	[1,31 ; 1,65]
Cis-DCCA	1 056	99,8	0,22	[0,21 ; 0,24]	0,12	0,20	0,38	1,05	[0,83 ; 1,16]
Trans-DCCA	1 077	99,3	0,38	[0,35 ; 0,42]	0,18	0,34	0,72	2,62	[1,91 ; 3,36]
Σ Pyréthriinoïdes**	1 056	-	1,65	[1,55 ; 1,76]	0,94	1,62	2,65	6,89	[5,61 ; 7,65]

* NC : non calculé en raison du taux de censure élevé (%> LOQ inférieur à 60 %)

**Σ(3-PBA ; cis-DBCA ; cis-DCCA ; trans-DCCA)

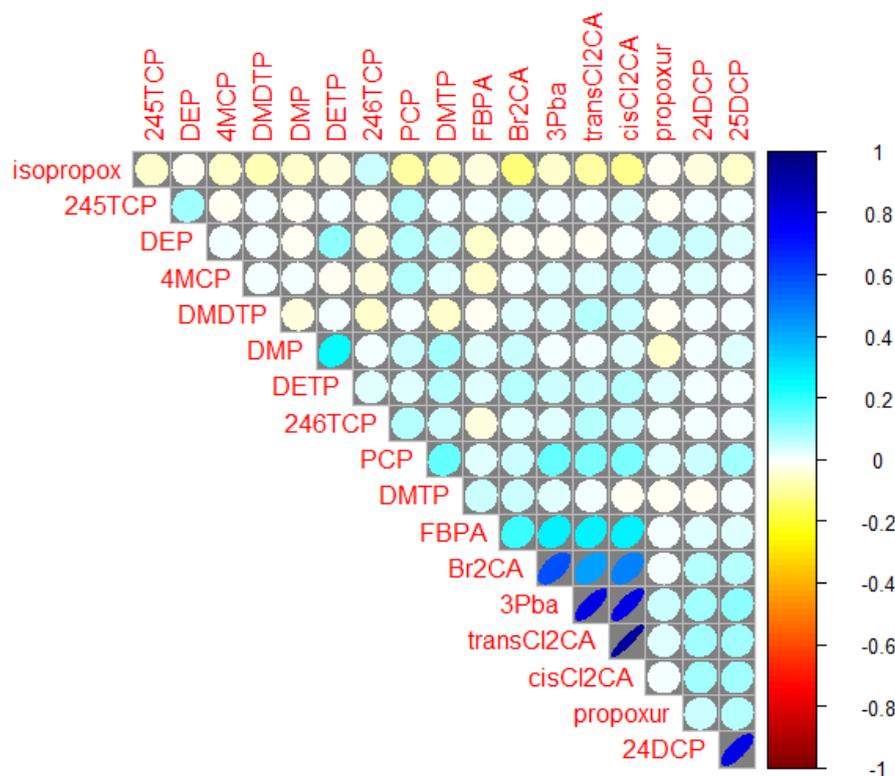
3.5.2.2 Corrélations entre les niveaux de concentration des différents pesticides

Le profil d'imprégnation des femmes enceintes par les différents pesticides et leurs métabolites a été étudié. La figure 2 présente les coefficients de corrélation entre les concentrations de pyréthriinoïdes, de chlorophénols et de pesticides organophosphorés (sauf DEDTP jamais quantifié), mesurées chez un même sujet (corrélation de Spearman) ; la couleur représente l'intensité de la corrélation linéaire et la forme en ellipse est inversement proportionnelle à l'incertitude entourant cette corrélation. Ainsi l'interprétation des corrélations entre les composés se fait de la façon suivante : la corrélation entre le 2-IPP (noté isopropox sur la figure) et le 2,4,5-TCP, située sur le graphique en 1^{ère} ligne et 1^{ère} colonne, est proche de 0 (couleur blanche) et l'incertitude autour de celle-ci est très élevée (large cercle). *A contrario*, la corrélation entre le 2,4-DCP et le 2,5-DCP, située sur le graphique en dernière ligne dernière colonne, est positive et proche de 1 (couleur bleu foncé) et son incertitude est faible (ellipse très resserrée).

Les niveaux d'imprégnation par le 3-PBA étaient linéairement corrélés avec ceux des cis- et trans-DCCA (60 %) et avec ceux du cis-DBCA (50 %). Ce constat confirme le fait que le 3-PBA est un métabolite commun à de nombreux pyréthriinoïdes, notamment à la deltaméthrine dont le cis-DBCA est également un métabolite ou encore à la cyperméthrine et à la perméthrine dont les cis- et trans-DCCA sont des métabolites communs. Les métabolites de pyréthriinoïdes et d'organophosphorés n'étaient pas linéairement corrélés entre eux.

I FIGURE 2 I

Profil d'imprégnation par les pesticides des femmes enceintes françaises en 2011



3.5.2.3 Niveaux élevés

L'analyse des caractéristiques des femmes enceintes les plus exposées est réalisée uniquement à des fins d'illustration et de discussion des potentielles sources d'exposition susceptibles d'être à l'origine de surexpositions. Cette analyse n'a pas pour objectif de donner une interprétation individuelle des niveaux d'imprégnation élevés, et ne se substitue pas à l'analyse multivariée des facteurs déterminants les niveaux d'imprégnation présentée par ailleurs.

Les principaux facteurs d'exposition aux pesticides ont été recherchés chez les femmes enceintes dont les niveaux d'imprégnation dépassaient le 99^{ème} percentile (P99), lorsque celui-ci a pu être déterminé.

Quatorze femmes enceintes présentaient des niveaux d'imprégnation par le 2-IPP, métabolite du propoxur, supérieurs au P99, égal à 0,58 µg/L. Parmi ces femmes, sept déclaraient avoir été exposées à des produits pesticides pour lutter contre les poux, les insectes rampants ou volants au cours de la grossesse. Parmi elles, deux étaient également susceptibles d'être exposées aux pesticides de par leur activité professionnelle. Trois femmes déclaraient avoir consommé du tabac au cours de la grossesse (n=2) ou avoir été exposées passivement (n=1). Pour les autres femmes, soit aucune donnée d'exposition n'était disponible, soit aucun des facteurs de risque identifiés dans la littérature n'était retrouvé.

Pour les chlorophénols, 37 femmes enceintes présentaient des niveaux d'imprégnation supérieurs au P99 pour au moins un métabolite dosé. Les P99 observés dans le volet périnatal pour ces substances étaient respectivement de 0,3 µg/L pour le 4-MCP, de 0,9 µg/L pour le 2,4-DCP, de 0,8 µg/L pour le 2,5-DCP et de 0,4 µg/L pour le PCP. Parmi ces 37 femmes, 27 disposaient d'informations relatives à l'utilisation de pesticides au cours de la grossesse. Parmi elles, 15 déclaraient avoir utilisé au moins un insecticide au cours de la grossesse pour lutter contre les insectes volants, rampants ou contre les puces, soit un taux comparable à celui observé chez les autres femmes de l'échantillon (57 %). Deux femmes présentant des niveaux d'imprégnation élevés étaient susceptibles d'être exposées aux pesticides *via* leur activité professionnelle. Six déclaraient avoir fumé du tabac au cours de la grossesse et trois étaient exposées passivement, soit une proportion de femmes exposées au tabac pendant la grossesse similaire aux autres femmes de l'échantillon (29,0 % vs. 26,0 %). La valeur maximale de l'imprégnation par le PCP observée dans le volet périnatal de biosurveillance était de 1,19 µg/L (ou 3,1 µg/g de créatinine). Ainsi, aucune des mères incluses ne présentait de niveau d'imprégnation par le PCP supérieur aux valeurs HBM I (25 µg/L) et HBM II (40 µg/L) proposées par la Commission allemande de biosurveillance [71].

Pour les dialkylphosphates, 54 femmes enceintes présentaient des niveaux d'imprégnation supérieurs au P99 pour au moins un métabolite dosé. Les P99 observés dans le volet périnatal pour ces substances étaient respectivement de 204,0 µg/L pour le DMP, de 12,2 µg/L pour le DMTP, de 16,7 µg/L pour le DMDTP, de 8,6 µg/L pour le DEP et de 4,7 µg/L pour le DETP. Généralement, ces femmes ne présentaient un niveau élevé que pour un seul métabolite ; aucune corrélation n'était retrouvée entre les concentrations des métabolites des pesticides organophosphorés, y compris entre les diméthyl-alkylphosphate (DMP, DMTP et DMDTP) et les diéthyl-alkylphosphates (DEP, DETP). Parmi les femmes les plus imprégnées, 49 disposaient d'informations relatives aux sources d'exposition potentielles aux pesticides. Parmi elles, douze déclaraient avoir fumé au cours de la grossesse et six étaient exposées à de la fumée de tabac pendant leur grossesse. L'utilisation d'insecticides pour lutter contre les insectes rampants, volants, les puces ou les poux au cours de la grossesse, concernait 16 femmes, soit une proportion inférieure à celle observée chez les autres femmes de l'échantillon. Une seule mère déclarait utiliser des pesticides pour les plantes intérieures et une autre était susceptible d'être exposée aux pesticides de par son activité professionnelle.

Parmi les 1 056 femmes pour lesquelles la somme des pyréthriinoïdes a été calculée, 19 présentaient des niveaux d'imprégnation supérieurs à 11,31 µg/L, correspondant au P99 de la distribution. Ces femmes présentaient également les niveaux d'imprégnation les plus élevés lorsque les concentrations en pyréthriinoïdes étaient ajustées sur la créatinine urinaire. Pour 15 de ces femmes, ces niveaux étaient également associés à un dépassement du P99 des distributions d'imprégnation par le 3-PBA (P99=4,39 µg/L), le cis-DCCA (P99=1,83 µg/L) et le trans-DCCA (P99=6,27 µg/L). Ce constat pourrait être lié à des sources d'exposition communes à la cyperméthrine et à la perméthrine, insecticides fréquemment utilisés dans le logement. A l'inverse, aucune de ces 19 femmes ne présentait des niveaux d'imprégnation supérieurs au P99 de la distribution de l'imprégnation par le cis-DBCA (P99=2,86 µg/L). Parmi ces 19 femmes, 16 disposaient d'informations relatives aux sources potentielles d'exposition. Les femmes les plus imprégnées par les pyréthriinoïdes déclaraient plus souvent avoir été exposées au tabac pendant la grossesse par rapport aux autres femmes de l'échantillon (43,8 % vs. 26,1 %) ; en effet, six déclaraient avoir fumé pendant la grossesse et une avoir été exposée passivement à la fumée de tabac. Huit femmes déclaraient avoir été exposées à au moins un insecticide pour lutter contre les insectes rampants, les insectes volants ou les puces, au cours de la grossesse. Le pourcentage de femmes exposées à ces insecticides pendant la grossesse était ainsi plus important chez les femmes les plus imprégnées (83,3 %) par rapport aux autres femmes de l'échantillon (57,2 %). La valeur maximale de l'imprégnation par le cis-DBCA observé dans le volet périnatal de biosurveillance était de 5,4 µg/L, soit un niveau dix fois plus faible que la valeur d'équivalent de biomonitoring développée pour ce métabolite (50 µg/L pour l'adulte). La valeur maximale de l'imprégnation par le 4-F-3-PBA était quant à elle de 0,9 µg/L, soit un niveau très inférieur à la valeur d'équivalent de biomonitoring développée pour ce métabolite (400 µg/L pour l'adulte).

1.2.1.1 Niveaux d'imprégnation par les pesticides mesurés dans les études antérieures

a. Niveaux mesurés en France

En France, trois études ont permis de renseigner les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par certains pesticides [10; 75; 76] :

- Dans l'étude pilote de l'enquête Elfe, réalisée en 2007 auprès de 254 femmes enceintes recrutées au moment de l'accouchement dans 30 maternités situées en Seine-Saint-Denis et en région Rhône-Alpes, l'atrazine, le propoxur, le glyphosate et leurs métabolites, ainsi que des biomarqueurs de pyréthriinoïdes ont été mesurés [10]. Les limites de quantification de l'atrazine, du propoxur, du glyphosate et de leurs métabolites étaient similaires à celles atteintes dans le volet périnatal. Les pourcentages de quantification de l'atrazine, de ses métabolites et du propoxur étaient néanmoins plus faibles dans le volet périnatal par rapport à l'étude pilote (moins de 1% vs. plus de 10% en moyenne). A l'inverse le 2-IPP, métabolite du propoxur était plus souvent quantifié dans le volet périnatal par rapport à l'étude pilote (17 % vs. 1,7 %). Le glyphosate et son métabolite (AMPA) étaient quant à eux très peu quantifiés dans ces deux études (taux de quantification proche de 0 %). Concernant les pyréthriinoïdes, les taux de quantification et les niveaux d'imprégnation étaient légèrement plus élevés dans le volet périnatal par rapport à l'étude pilote. Ceci pourrait s'expliquer en partie par l'abaissement des limites de quantification dans le volet périnatal (0,015 µg/L dans le volet périnatal vs. 0,025 µg/L dans l'étude pilote pour le 4-F-3 PBA).
- L'étude Pelagie (Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance), conduite en Bretagne entre 2002 et 2006, a permis de renseigner l'imprégnation de 546 femmes enceintes par l'atrazine, le propoxur, et leurs métabolites, ainsi que des biomarqueurs de pesticides organophosphorés [6; 7; 75; 77]. L'imprégnation des femmes enceintes par le glyphosate a également été déterminée chez un sous-échantillon de femmes

utilisatrices d'herbicides (n=57). Les limites de quantification atteintes dans cette étude étaient similaires à celles du volet périnatal de biosurveillance pour la majorité de ces substances ; elles étaient légèrement supérieures pour certains métabolites de pesticides organophosphorés (DMTP, DEP et DETP). Les pourcentages de quantification du propoxur ou de son métabolite (2-IPP) observés dans cette étude étaient similaires à ceux du volet périnatal. En revanche, pour tous les autres pesticides, à l'exception du DETP, les pourcentages de quantification observés dans le volet périnatal étaient inférieurs à ceux de l'étude Pélagie. Concernant le glyphosate et son métabolite, les fréquences de quantification élevées observées dans Pélagie par rapport au volet périnatal pourraient en partie s'expliquer par le fait que seules des utilisatrices d'herbicides ont été dosées pour ces biomarqueurs dans Pélagie. Néanmoins, tout comme le volet périnatal, les niveaux moyens d'imprégnation par les pesticides n'ont pu être estimés dans Pélagie que pour un nombre très limité de pesticides, compte tenu des taux de censure importants ; seules les concentrations urinaires moyennes de glyphosate, d'AMPA et de DMP ont pu être calculées dans Pélagie. Les niveaux élevés d'imprégnation (P95) observés dans Pélagie étaient généralement supérieurs à ceux retrouvés dans le volet périnatal ; ils étaient néanmoins du même ordre de grandeur pour le DMDTP, le DETP, voire inférieurs pour le DMP.

- Dans l'enquête Eden (Étude des Déterminants pré et post-natals du développement et de la santé de l'Enfant), les niveaux de 2,4 et 2,5 dichlorophénol ont été mesurés chez 191 femmes incluses entre 24 et 30 semaines de grossesse, entre 2003 et 2006, à Nancy et Poitiers [76]. Toutefois, le dosage des chlorophénols dans cette étude comprenait une hydrolyse enzymatique qui n'était pas réalisée pour le dosage des échantillons du volet périnatal permettant de doser les formes liées. En raison de cette différence analytique importante, susceptible d'influencer les résultats de dosage, il n'est pas pertinent de comparer les concentrations urinaires de chlorophénols observées dans Eden et dans le volet périnatal.

Dans l'enquête ENNS, les chlorophénols et les métabolites de pesticides organophosphorés et de pyréthriinoïdes ont été mesurés chez près de 400 sujets dont 257 femmes (âgées de 18 à 74 ans), incluses entre 2006 et 2007 et sélectionnées dans un échantillon représentatif de la population française continentale [4]. Compte tenu de la différence de la population d'étude entre ENNS et le volet périnatal, la comparaison des résultats observés dans ces deux études ne peut être faite qu'à titre indicatif.

b. Niveaux mesurés dans les études étrangères

Il existe peu d'études étrangères relatives à l'imprégnation des femmes enceintes par les pesticides, la plupart des études ayant été conduites en population générale. Quelques études ont été réalisées chez des femmes enceintes en Espagne, en Norvège, aux Pays-Bas ou aux États-Unis [22; 68; 78-83].

En Europe, trois études, non représentatives de la population de femmes enceintes du pays concerné et avec pour certaines des protocoles différents, ont permis de renseigner les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les biomarqueurs de pesticides organophosphorés d'une part et par les chlorophénols d'autre part.

- En Norvège, la cohorte Moba (*Norwegian Mother and Child Cohort Study*) a rapporté des concentrations urinaires moyennes en dialkylphosphates supérieures à celles retrouvées dans le volet périnatal [82]. Ces moyennes étaient calculées à partir de 10 échantillons poolés contenant chacun les prélèvements urinaires ponctuels, collectés en 2004, auprès de 11 femmes enceintes différentes.

- Aux Pays-Bas, la cohorte Generation R, conduite à Rotterdam, a mis en évidence des concentrations urinaires en dialkylphosphates également supérieures à celles du volet périnatal [83]. Cette étude était conduite auprès d'un sous-échantillon de 100 femmes enceintes, incluses entre 2004 et 2006, qui disposaient d'un prélèvement urinaire ponctuel réalisé après la 20^{ème} semaine de gestation.
- En Espagne, dans le cadre de la cohorte mère-enfant Inma (Infancia y Medio Ambiente) conduite à partir de 2003, les concentrations urinaires de dialkylphosphates et de dichlorophénols (2,4 et 2,5-DCP) ont été mesurées chez respectivement 573 et 120 femmes enceintes au cours du 3^e trimestre de la grossesse [79 ; 80]. Dans cette étude, la méthode de recueil des urines (prélèvement unique ponctuel), leurs conditions de stockage (congélation immédiate à -20°C) et de conservation (entre 1 et 5 ans), ainsi que les performances analytiques étaient similaires à celles du volet périnatal. En revanche, le dosage des chlorophénols, réalisé par le CDC, comprenait une hydrolyse enzymatique qui n'était pas réalisée lors du dosage des échantillons du volet périnatal. En raison de cette différence analytique, il n'est pas possible de comparer les concentrations de chlorophénols observées dans Inma et dans le volet périnatal.

Aux États-Unis, depuis 1999, plusieurs études ont permis d'estimer l'imprégnation des femmes enceintes par les pesticides (Nhanes, Chamacos, National Children Study, Home study, etc.) [22; 34; 78; 81; 84].

Dans l'étude Chamacos, conduite entre 1999 et 2000 dans la région agricole de Salinas en Californie, les niveaux d'imprégnation par certains herbicides (2-IPP et atrazine mercapturate), les dialkylphosphates, les chlorophénols et les métabolites de pyréthriinoïdes ont été mesurés chez près de 500 femmes enceintes [22]. Hormis pour l'IPP et les chlorophénols pour lesquels, les résultats ne peuvent être comparés entre les deux études en raison de la méthode analytique employée différente et à l'exception des pyréthriinoïdes, les fréquences de quantification et les niveaux d'imprégnation par les autres pesticides observés dans l'étude Chamacos étaient supérieurs à ceux observés dans le volet périnatal. Cette différence pourrait être liée au caractère agricole de la région de la vallée de Salinas qui se caractérise par une utilisation intensive de pesticides, notamment de pesticides organophosphorés [85].

- L'étude Nhanes a permis de mesurer l'imprégnation d'environ 220 femmes enceintes incluses entre 1999 et 2002, par les chlorophénols et les métabolites de pyréthriinoïdes [81]. Les taux de quantification et les concentrations moyennes observées dans Nhanes pour les métabolites de pyréthriinoïdes étaient inférieurs à ceux du volet périnatal. Par contre, en raison des méthodes analytiques utilisées entre les deux études pour le dosage des chlorophénols, il n'est pas possible de comparer les résultats entre eux.
- Trois autres études ont permis d'étudier l'imprégnation des femmes enceintes par les pesticides organophosphorés : l'étude Home, conduite à Cincinnati entre 2003 et 2006 auprès de 328 femmes enceintes et les cohortes de Columbia et de Mont-Sinaï conduites entre 1998 et 2006 auprès de respectivement 82 et 341 femmes enceintes résidant à New-York [35; 86]. Les fréquences de quantification et les niveaux d'imprégnation par les dialkylphosphates observés dans ces études étaient supérieurs à ceux retrouvés chez les femmes enceintes du volet périnatal [87].

Au Canada, dans le cadre de l'étude Mirec (Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals), conduite entre 2008 et 2011, les métabolites de pesticides organophosphorés (DMP, DMTP, DEP, DETP et DEDTP) ont été mesurés chez près de 1 230 femmes enceintes. Les prélèvements urinaires étaient collectés de façon unique et ponctuelle au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse [88; 89]. La méthode de dosage utilisée dans cette étude (GC-MS

avec une hydrolyse enzymatique) était différente de celle employée dans le volet périnatal (UPLC-MS sans hydrolyse enzymatique) et les limites de détection atteintes étaient légèrement plus élevées dans l'étude canadienne. En raison de ces différences analytiques, il n'est pas possible de comparer les résultats observés dans l'étude Mirec avec ceux du volet périnatal.

I TABLEAU 24 I

Niveaux d'imprégnation par les herbicides observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes (en µg/L urine)

Pays - Étude	France - Volet périnatal	France – Pilote Elfe [10]	France – Pelagie [6; 7; 75]	États-Unis – Chamacos [22]
Année	2011	2007	2002-2006	1999-2000
Population	Femmes enceintes (accouchement)	Femmes enceintes (accouchement) Seine-Saint-Denis et Rhône-Alpes	Femmes enceintes (< 19 SG*) Bretagne	Femmes enceintes (26 SG*) Californie
Matrice	Urine	Urine	Urine	Urine
Effectif	1 036	238	546	500
Atrazine (µg/L)	LOQ=0,05 ; %>LOQ=0,0 MG=NC** ; P95<LOQ	LOQ=0,05 ; %>LOQ=23,1 MG=NC ; P95=1,10	LOQ=0,05 ; %>LOQ=1,7 MG=NC ; P95<LOQ	ND†
A.mercapturate (µg/L)	LOQ=0,02 ; %>LOQ=0,6 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ=0,02 ; %>LOQ=17,2 MG=NC ; P95=0,41	LOQ=0,02 ; %>LOQ=4,0 MG=NC ; P95<LOQ	LOD=0,3 ; %>LOD=6,4% MG=NC ; P95<LOD
A. desethyl (µg/L)	LOQ=0,003 ; %>LOQ=0,0 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ=0,003 ; %>LOQ=23,1 MG=NC ; P95=0,59	LOQ=0,003 ; %>LOQ=10,6 MG=NC ; P95=7,8	ND
A. desisopropyl (µg/L)	LOQ=0,5 ; %>LOQ=0,0 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ=0,90 ; %>LOQ=2,9 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ=0,9 ; %>LOQ=4,4 MG=NC ; P95<LOQ	ND
A. desethyl desisopropyl (µg/L)	LOQ=0,5 ; %>LOQ=0,0 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ=0,50 ; %>LOQ=1,3 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ=0,5 ; %>LOQ=7,1 MG=NC ; P95=2,9	ND
A. hydroxy (µg/L)	LOQ=0,02 ; %>LOQ=0,9 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ=0,02 ; %>LOQ=15,1 MG=NC ; P95=0,35	LOQ=0,02 ; %>LOQ=10,3 MG=NC ; P95=1,1	ND
A. hydroxydesethyl (µg/L)	LOQ=0,3 ; %>LOQ=0,0 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ=0,315 ; %>LOQ=12,6 MG=NC ; P95=1,16	LOQ=0,315 ; %>LOQ=5,0 MG=NC ; P95=2,5	ND
A. hydroxydesisopropyl (µg/L)	LOQ=0,1 ; %>LOQ=0,0 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ=0,15 ; %>LOQ=10,5 MG=NC ; P95=0,93	LOQ=0,15 ; %>LOQ=16,1 MG=NC ; P95=3,5	ND
A. hydroxydesethyl desisopropyl (µg/L)	LOQ=0,2 ; %>LOQ=0,1 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ=0,25 ; %>LOQ=3,4 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ=0,25 ; %>LOQ=14,1 MG=NC ; P95=5,9	ND
Propoxur (µg/L)	LOQ=0,05 ; %>LOQ=3,2 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ= 0,065 ; %>LOQ=13 MG=NC ; P95=0,45	LOQ= 0,065 ; %>LOQ=2,9 MG=NC ; P95<LOQ	ND
2 IPP (µg/L)	LOQ=0,05 ; %>LOQ=17 MG=NC ; P95=0,25	LOQ= 0,08 ; %>LOQ=1,7 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ= 0,08 ; %>LOQ=10,3 MG=NC ; P95=ND	En raison de la méthode analytique utilisée, les résultats ne sont pas comparables
Glyphosate (µg/L)	LOQ=0,05 ; %>LOQ=0,3 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ= 0,05 ; %>LOQ=0 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ= 0,05 ; %>LOQ=43 MG††=0,20 ; Max=0,8	ND
AMPA (µg/L)	LOQ=0,05 ; %>LOQ=0,1 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ= 0,05 ; %>LOQ=0 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ= 0,05 ; %>LOQ=36 MG††=0,31 ; Max=0,9	ND

*SG : semaine gestationnelle ; **NC : Non calculé en raison d'un taux de quantification trop faible (<60 %) ; † ND : Non disponible ; †† Calculée sur un sous-échantillon de femmes utilisatrices d'herbicides

I TABLEAU 25 I

Niveaux d'imprégnation par les métabolites de pesticides organophosphorés observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes (en µg/L urine)

Pays	France - Volet périnatal	France	Pays-Bas	Norvège	Espagne	États-Unis	États-Unis
Étude	Volet périnatal	Pelagie [6; 7; 75]	GenerationR [83]	Moba [82]	Inma [79]	Chamacos / Home / Columbia / Mont-Sinaï [87]	Chamacos [78]
Année	2011	2002-2006	2002-2006	1999-2004	2003-2006	1998-2006	1999-2000
Population	Femmes enceintes (accouchement)	Femmes enceintes (<19 SG*) Bretagne	Femmes enceintes et post-accouchement	Femmes enceintes (17-18 SG)	Femmes enceintes 3 ^{ème} trimestre	Femmes enceintes	Femmes enceintes (26 SG) Californie
Matrice	Urine	Urine	Urine	Urine	Urine	Urine	Urine
Effectif	1 036	546	100	110	573	1 235	498
DMP (µg/L)	LOQ=0,2 ; %>LOQ=28 MG=NC* ; P95=64,0	LOQ= 0,2 ; %>LOQ=84 Med=2,3 ; P95=15,8	LOD= 0,1 ; %>LOQ=99 MG=10,1† ; P95=35,8†	LOQ= 0,1 ; %>LOQ=ND*** MG=4,0 ; P95=ND	-	ΣDMAP	LOD=0,6 ; %>LOD=72 MG=1,7† ; P90=9,5†
DMTP (µg/L)	LOQ=0,6 ; %>LOQ=9 MG=NC* ; P95=2,5	LOQ= 1 ; %>LOQ=28 MG=NC* ; P95=9,4	LOD= 0,1 ; %>LOQ=100 MG=8,7† ; P95=45,3†	LOQ= 0,1 ; %>LOQ=ND*** MG=6,3 ; P95=ND	LOD=1,6 ; %>LOD=54 MG=2,4 ; P95=ND***	(DMP+DMTP+DMDTP) LOD< 0,6 ; %>LOD=94	LOD=0,2 ; %>LOD=98 MG=5,3† ; P90=32,9†
DMDTP (µg/L)	LOQ=0,4 ; %>LOQ=9 MG=NC* ; P95=4,2	LOQ= 0,45 ; %>LOQ=20 MG=NC* ; P95=4,0	LOD= 0,1 ; %>LOQ=96 MG=0,4† ; P95=2,3†	LOQ= 0,1 ; %>LOQ=ND*** MG=0,4 ; P95=ND	LOD=1,6 ; %>LOD=15 MG=0,07 ; P95=ND***	MG=6,2†† ; P95=80,2††	LOD=0,1 ; %>LOD=58 MG=0,7† ; P90=12,6†
DEP (µg/L)	LOQ=0,6 ; %>LOQ=4 MG=NC* ; P95<LOQ	LOQ=1,25 ; %>LOQ=18 MG=NC* ; P95=4,4	LOD= 0,1 ; %>LOQ=99 MG=2,0† ; P95=12,9†	LOQ= 0,1 ; %>LOQ=ND*** MG=1,0 ; P95=ND	LOD=10 ; %>LOD=9 MG=1,7 ; P95=ND	ΣDEAP	LOD=0,2 ; %>LOD=40 MG=0,5† ; P90=6,8†
DETP (µg/L)	LOQ=0,6 ; %>LOQ=21 MG=NC* ; P95=2,5	LOQ= 1,7 ; %>LOQ=9 MG=NC* ; P95=2,9	LOD= 0,1 ; %>LOQ=96 MG=0,8† ; P95=14,1†	LOQ= 0,1 ; %>LOQ=ND*** MG=0,3 ; P95=ND	LOD=2,3 ; %>LOD=8 MG=0,2 ; P95=ND***	(DEP+DETP+DEDTP) LOD< 0,6 ; %>LOD=90	LOD=0,1 ; %>LOD=99 MG=2,0† ; P90=8,6†
DEDTP (µg/L)	LOQ=0,02 ; %>LOQ=0 MG=NC* ; P95<LOQ	LOQ= 0,02 ; %>LOQ=36 MG=NC* ; P95=3,5	LOD= 0,01 ; %>LOQ=81 MG=0,04† ; P95=0,26†	LOQ= 0,01 ; %>LOQ=ND*** MG=0,01 ; P95=ND	-	MG=2,2†† ; P95=19,1††	LOD=0,1 ; %>LOD=12 MG=0,01† ; P90=0,4†

* SG : semaine gestationnelle ; * NC : Non calculé en raison d'un taux de quantification trop faible (<60 %) ; *** ND : Non disponible ; † Résultats publiés en nmol/L et convertis en µg/L dans le tableau ; †† Résultats publiés en nmol/g de créatine et convertis en µg/L dans le tableau (détail par métabolite non disponible)

I TABLEAU 26 I

Niveaux d'imprégnation par les chlorophénols observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes ou en âge de procréer (en µg/L urine)

Pays	France	France
Étude	Volet périnatal	ENNS [4]
Années	2011	2006-2007
Population	Femmes enceintes (accouchement)	Femmes population générale (18-74 ans)
Matrice	Urine	Urine
Effectif	1 036	126
4-MCP (µg/L)	LOQ=0,15 ; %>LOQ=1,4 Med<LOQ ; P95<LOQ	LOQ=0,1% ; >LOQ=100 Med= 5,36 ; P95=48,0
2,4 DCP (µg/L)	LOQ=0,15 ; %>LOQ=6,2 Med<LOQ ; P95=0,21	LOQ=0,1 ; %>LOQ=99,7 Med=1,33 ; P95=6,36
2,5 DCP (µg/L)	LOQ=0,15 ; %>LOQ=4,6 Med<LOQ ; P95<LOQ	LOQ=0,1 ; %>LOQ=100 Med= 14,14 ; P95=246,20
2,4,5 TCP (µg/L)	LOQ=0,15 ; %>LOQ=0,4 Med<LOQ ; P95<LOQ	LOQ=0,1 ; %>LOQ=58,5 Med=0,12 ; P95=0,57
2,4,6 TCP (µg/L)	LOQ=0,15 ; %>LOQ=0,6 Med<LOQ ; P95<LOQ	LOQ=0,1 ; %>LOQ=96,4 Med=0,38 ; P95=1,01
PCP (µg/L)	LOQ=0,15 ; %>LOQ=4,2 Med<LOQ ; P95<LOQ	LOQ=0,1 ; %>LOQ=66,2 Med= 0,68 ; P95=2,44

* SG : semaine gestationnelle ; † ND : non disponible

I TABLEAU 27 I

Niveaux d'imprégnation par les pyréthrinoïdes observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes ou en âge de procréer (en µg/L urine)

Pays	France	France	France	États-Unis	États-Unis
Étude	Volet périnatal	Pilote Elfe [10]	ENNS [4]	Chamacos [22]	Nhanes [22]
Année	2011	2007	2006-2007	1999-2000	1999-2002
Population	Femmes enceintes (accouchement)	Femmes enceintes (accouchement) Seine-Saint-Denis et Rhône-Alpes	Femmes population générale (18-74 ans)	Femmes enceintes (26 SG*) Californie	Femmes enceintes
Matrice	Urine	Urine	Urine	Urine	Urine
Effectif	1 077	247	139	481	224
3-PBA (µg/L)	LOQ= 0,014 ; %>LOQ=99,7 MG=0,36 ; P95=1,9	LOQ= 0,025 ; %>LOQ=96,4 MG=0,30 ; P95=2,6	LOQ= 0,1 ; %>LOQ=98,5 MG=0,74 ; P95=5,2	LOD=0,1 ; %>LOD=27,0 MG=NC ; P95=1,1	LOD=0,1 ; %>LOD=67,0 MG=NC ; P95=2,2
4-F-3-PBA (µg/L)	LOQ= 0,015 ; %>LOQ=5,7 MG=NC† ; P95=0,02	LOQ= 0,025 ; %>LOQ=4,9 MG=NC ; P95<LOQ	LOQ= 0,1 ; %>LOQ=29,8 MG=NC ; P95=0,9	LOD=0,2 ; %>LOD=1,9 MG=NC ; P95<LOD	LOD=0,2 ; %>LOD=1,4 MG=NC ; P95<LOD
cis-DBCA (µg/L)	LOQ= 0,016 ; %>LOQ=100 MG=0,23 ; P95=1,4	LOQ= 0,025 ; %>LOQ=83,0 MG=0,09 ; P95=0,8	LOQ= 0,1 ; %>LOQ=83,1 MG=0,32 ; P95=2,25	ND	ND
cis-DCCA (µg/L)	LOQ= 0,011 ; %>LOQ=100 MG=0,16 ; P95=0,9	LOQ= 0,021 ; %>LOQ=90,3 MG=0,08 ; P95=0,5	LOQ= 0,1 ; %>LOQ=56,1 MG=0,17 ; P95=1,6	LOD=0,2 ; %>LOD=8,7 MG=NC ; P95=0,5	LOD=0,1 ; %>LOD=32,7 MG=NC ; P95=0,8
trans-DCCA (µg/L)	LOQ= 0,019 ; %>LOQ=100 MG=0,27 ; P95=2,3	LOQ= 0,029 ; %>LOQ=95,5 MG=0,21 ; P95=1,9	LOQ= 0,1 ; %>LOQ=86,1 MG=0,40 ; P95=4,6	LOD=0,4 ; %>LOD=16,6 MG=NC ; P95=1,5	LOD=0,4 ; %>LOD=26,9 MG=NC ; P95=1,5

* SG : semaine gestationnelle ; † NC : Non calculé en raison d'un taux de quantification trop faible (<60 %) ; ‡ ND : Non disponible

3.5.3 Déterminants de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes

Compte tenu des taux importants de résultats censurés pour les autres pesticides, seuls les déterminants de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes ont pu être étudiés dans le volet périnatal.

L'analyse a été réalisée pour le 3-PBA d'une part, et pour la somme des pyréthriinoïdes dosés (à l'exception du 4-F-3-PBA qui était peu quantifié) d'autre part.

La procédure appliquée pour sélectionner les variables potentiellement liées aux niveaux d'imprégnation par les pyréthriinoïdes dans le modèle final (cf. § 2.7.5) sont détaillées en annexe 8).

Parmi ces variables, certaines ont été sélectionnées *a priori*, qu'elles soient statistiquement significatives ou non, afin d'être forcées dans le modèle, compte tenu de leur influence connue sur l'exposition aux pyréthriinoïdes (la consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique, l'âge de la mère, son indice de masse corporelle (IMC), le revenu mensuel du foyer, la vague d'inclusion et la concentration en créatinine urinaire). En analyse exploratoire, la proximité du lieu de résidence de la mère pendant la grossesse à des cultures agricoles potentiellement exposantes aux pesticides (cultures viticoles, céréalières, fruitières et cultures industrielles) a été étudiée comme variable explicative.

Une association positive a été observée entre la concentration totale de pyréthriinoïdes mesurée dans les urines et :

- l'exposition au **tabac pendant la grossesse** : par rapport aux femmes enceintes non fumeuses non exposées passivement, l'imprégnation était augmentée de 18,1 % [2,6 ; 36,0] chez les femmes fumeuses ;
- **la consommation de poisson** : par rapport aux femmes ne consommant jamais de poisson, l'imprégnation était augmentée de 29,3 % [4,8 ; 58,7] chez les femmes en consommant une à deux fois par mois et de 31,6 % [6,6 ; 62,9] chez les femmes en consommant une fois par semaine ou plus ;
- **la consommation de pommes** : par rapport aux femmes ne consommant jamais de pomme, l'imprégnation était augmentée de 26,0 % [2,8 ; 52,7] chez les femmes en consommant une à deux fois par mois. Toutefois, aucune relation dose-réponse n'était observée car cette augmentation n'était pas retrouvée pour les femmes consommant plus fréquemment ce fruit ;
- **l'utilisation d'insecticide contre les insectes volants** : par rapport aux femmes non exposées, l'imprégnation était augmentée de 17,3 % [2,7 ; 33,3] chez les femmes ayant été exposées à ces produits au cours de la grossesse, qu'elles aient elles-mêmes appliqué l'insecticide ou non ;
- **l'utilisation d'insecticides contre les insectes rampants** : par rapport aux femmes non exposées, l'imprégnation était augmentée de 15,4 % [-1,1 ; 35,1] chez les femmes ayant été exposées à ces produits au cours de la grossesse, qu'elles aient elles-mêmes appliqué l'insecticide ou non.

À l'exception de **l'utilisation d'insecticides contre les insectes volants, les mêmes associations** étaient retrouvées pour les concentrations urinaires en 3-PBA. D'autres déterminants étaient néanmoins identifiés :

- la **consommation d'alcool** : par rapport aux femmes déclarant ne pas consommer d'alcool, l'imprégnation par les 3-PBA était augmentée de 33,4 % [12,7 ; 57,4] chez les femmes en consommant un verre ou plus par mois avant l'état de grossesse connu ;
- l'**utilisation de produits anti-puces** : par rapport aux femmes non exposées, l'imprégnation par le 3-PBA était augmentée de 21,0 % [5,5 ; 39,7] chez les femmes ayant été exposées à ces produits au cours de la grossesse, qu'elles aient elles-mêmes appliqué l'insecticide ou non.

Les analyses exploratoires ont mis en évidence une association positive entre la présence **de vignes et de cultures de fruits** (vergers, fruits à coques et fruits oléagineux) **à proximité du lieu de résidence** et l'imprégnation des femmes enceintes par les pyréthriinoïdes (à la fois pour la somme des pyréthriinoïdes et le 3-PBA).

I TABLEAU 28 I

Déterminants de l'imprégnation par les pyréthrinoïdes (3-PBA et somme des pyréthrinoïdes) ajustée sur la créatinine (variables qualitatives)

Variables	Effectif dans l'échantillon* (% dans la population)	3-PBA		Somme des pyréthrinoïdes [†]	
		% Augmentation	IC95%	% Augmentation	IC95%
Créatinine (g/L)		159,6	[136,7 ; 185,6]	139,0	[119,9 ; 159,7]
Statut tabagique de la mère					
Non fumeuse, non exposée	196 (22,7)	Référence	-	Référence	-
Fumeuse pendant la grossesse	225 (20,3)	14,7	[-2,7 ; 34,8]	18,1	[2,6 ; 36,0]
Arrêt avant la grossesse	84 (10,2)	10,5	[-5,5 ; 29,7]	9,6	[-3,8 ; 24,7]
Non fumeuse, exposée passivement	424 (46,8)	-8,4	[-24,8 ; 11,4]	-12,0	[-27,4 ; 6,0]
Consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique					
Jamais	415 (52,4)	Référence	-	Référence	-
Moins d'une fois par semaine	231 (23,7)	15,0	[-4,7 ; 37,8]	15,2	[-0,5 ; 33,3]
Plusieurs fois par semaine	207 (23,9)	5,2	[-10,9 ; 23,8]	5,6	[-8,1 ; 21,2]
Consommation de pommes					
Jamais	108 (14,6)	Référence	-	Référence	-
Une fois par mois	280 (32,6)	27,1	[4,4 ; 53,7]	26,0	[2,8 ; 52,7]
Une fois par semaine et plus	465 (52,8)	0,3	[-15,8 ; 18,4]	6,9	[-9,8 ; 25,9]
Consommation de légumes (haricots et petits pois)					
Rarement	251 (27,6)	Référence	-	NR ^{††}	-
Une à deux fois par semaine	470 (53,5)	8,7	[-5,0 ; 24,1]	-	-
Trois fois par semaine et plus	133 (18,9)	17,8	[-4,0 ; 43,8]	-	-
Consommation de choux					
Jamais	273 (33)	NR [†]	-	Référence	-
Une à deux fois par mois	466 (52,9)	-	-	-3,4	[-14,8 ; 9,8]
Une fois par semaine et plus	117 (14,1)	-	-	-16,1	[-31,4 ; 2,8]
Consommation de poisson					
Jamais	71 (8,6)	Référence	-	Référence	-
Une fois par mois	359 (40,8)	32,1	[3,3 ; 67,4]	29,3	[4,8 ; 58,7]
Une fois par semaine et plus	416 (50,6)	32,9	[2,8 ; 69,8]	31,6	[6,6 ; 62,9]

* Échantillon des femmes enceintes incluses pour la somme des pyréthrinoïdes ; [†]Σ(3-PBA ; cis-DBCA ; cis-DCCA ; trans-DCCA) ; ^{††} NR : Variable non retenue dans le modèle

I TABLEAU 28 (SUITE) I

Déterminants de l'imprégnation par les pyréthrinoïdes (3-PBA et somme des pyréthrinoïdes) ajustée sur la créatinine (variables qualitatives)

Variables	Effectif dans l'échantillon (% dans la population)	3-PBA		Somme des pyréthrinoïdes	
		% Augmentation	IC95%	% Augmentation	IC95%
Utilisation d'insecticides contre les insectes rampants					
Oui	113 (18,4)	Référence	-	Référence	-
Non	651 (81,6)	19,2	[0,6 ; 41]	15,4	[-1,1 ; 35,1]
Utilisation d'insecticides contre les insectes volants					
Oui	204 (29,2)	NR†	-	Référence	-
Non	560 (70,8)	-	-	17,3	[2,7 ; 33,3]
Utilisation de produits anti-poux					
Non	698 (87,7)	NR†	-	Référence	-
Oui	64 (12,3)	-	-	14,9	[-5,0 ; 39,6]
Utilisation de produits anti-puces					
Non	495 (67,4)	Référence	-	NR†	-
Oui	254 (32,6)	21,1	[5,5 ; 39,7]	-	-
Consommation d'alcool avant la grossesse					
Jamais	568 (59,7)	Référence	-	NR†	-
Moins d'un verre par mois	131 (25,5)	6,3	[-10,4 ; 25,7]	-	-
Un verre et plus par mois	85 (14,8)	33,4	[12,7 ; 57,4]	-	-
Nombre d'accouchement(s) précédent(s)					
Aucun	415 (43,4)	Référence	-	NR†	-
Un accouchement	323 (31,8)	3,7	[-10,3 ; 19,5]	-	-
Deux accouchements ou plus	166 (24,8)	23,5	[4,4 ; 46,0]	-	-
Vague d'inclusion dans l'étude Elfe					
27 juin - 4 juillet 2011	297 (37,1)	Référence	-	Référence	-
27 septembre - 4 octobre 2011	311 (30,7)	-0,7	[-14,3 ; 15,0]	0,2	[-12,2 ; 14,6]
28 novembre - 5 décembre 2011	324 (32,2)	-11,7	[-25,1 ; 4,1]	-10,7	[-23,1 ; 3,5]
Présence de vignes à proximité du lieu de résidence††					
Non	765	Référence	-	Référence	-
Oui	68	35,1	[6,1 ; 51,4]	40,4	[6,9 ; 74,6]
Présence de cultures de fruits à proximité du lieu de résidence††					
Non	673	Référence	-	Référence	-
Oui	159	27,7	[6,4 ; 51,4]	20,5	[1,4 ; 43,0]

† NR : Variable non retenue dans le modèle ; †† Analyse exploratoire : variable introduite dans un second temps, une fois le modèle construit avec les autres variables

I TABLEAU 29 I

Déterminants de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes (3-PBA et somme des pyréthriinoïdes) ajustées sur la créatinine (variables quantitatives)

Variables	Moyenne* [P25 – P75]	3-PBA		Somme des pyréthriinoïdes [†]	
		%	IC95%	%	IC95%
Age de la mère (années)	30,1 [26,0 – 34,0]	-12,0	[-22,0 ; 0,4]	-17,0	[-27,0 ; -5,1]
Revenu mensuel du foyer (€)	3 234 [2 137 – 3 761]	-0,5	[-7,3 ; 6,9]	-0,9	[-10,0 ; 9,6]
IMC avant la grossesse (kg/m ²)	24,0 [20,4 – 26,7]	-2,2	[-12,0 ; 8,1]	-4,1	[-14,0 ; 6,3]
Consommation de produits laitiers (nb de fois par mois)	87,3 [53,1 – 112]	2,9	[-6,7 ; 13,0]	5,0	[-4,8 ; 16,0]

* Moyenne dans l'échantillon des femmes enceintes incluses pour la somme des pyréthriinoïdes ; † Σ (3-PBA ; cis-DBCA ; cis-DCCA ; trans-DCCA)

Les analyses de sensibilité réalisées en supprimant les valeurs extrêmes (P99) des concentrations urinaires de pyréthriinoïdes ou des variables explicatives continues (consommation de produits laitiers, etc.), ont démontré que le modèle construit était stable.

3.5.4 Discussion

Les taux de quantification et les concentrations urinaires moyennes mesurés dans le volet périnatal pour l'atrazine et ses métabolites étaient faibles mais cohérents avec ceux observés dans les différentes études menées en France et à l'étranger. Ces niveaux s'inscrivaient dans la diminution des expositions à l'atrazine constatée en France du fait de la baisse des concentrations d'atrazine dans l'environnement dans les années ayant suivi son interdiction en 2003 [20; 90].

Les taux de quantification et les concentrations urinaires moyennes observés dans le volet périnatal pour le propoxur, le glyphosate et leurs métabolites (2-IPP et AMPA) étaient similaires, voire inférieures, à ceux observés dans les études antérieures conduites en France et à l'étranger. Les différences constatées entre le volet périnatal et l'étude Pelagie pour le glyphosate et son métabolite pourraient en partie s'expliquer par le fait que seules des utilisatrices d'herbicides ont été dosées pour ces biomarqueurs dans Pelagie. Les faibles taux de quantification et niveaux de concentrations observés dans le volet périnatal pour le glyphosate pourraient également s'expliquer par la demi-vie très courte de cet herbicide (quelques heures) et le mode de recueil des urines maternelles (prélèvement unique et ponctuel juste avant l'accouchement) ; la probabilité d'exposition des femmes enceintes au cours des heures ayant précédées l'accouchement étant sans doute faible.

Les taux de quantification et les concentrations moyennes observés dans le volet périnatal pour les chlorophénols étaient faibles. Ces résultats pourraient s'expliquer par la méthode analytique utilisée pour le dosage des chlorophénols. En effet, la méthode ne prévoyait pas d'hydrolyse enzymatique ce qui pourrait limiter la quantification des composés conjugués avec l'acide glucuronique.

Les taux de quantification et les niveaux moyens d'imprégnation par les dialkylphosphates observés dans le volet périnatal étaient inférieurs à ceux des précédentes études françaises et étrangères. Les niveaux élevés d'imprégnation (P95) mesurés dans le volet périnatal étaient néanmoins comparables à ceux observés dans les études antérieures. De même, le profil

d'imprégnation observé dans le volet périnatal, à savoir les diméthylalkylphosphates (DMAP) mesurés à des concentrations plus élevées que les diéthylalkylphosphates (DEAP), était similaire à celui des études antérieures. Compte tenu des demi-vies courtes des pesticides organophosphorés dans l'organisme, les concentrations urinaires mesurées dans le cadre du volet périnatal étaient représentatives des expositions ayant eu lieu au cours des heures ou jours précédant l'accouchement. La probabilité d'exposition des femmes enceintes du volet périnatal à ces pesticides était sans doute plus faible que dans les études antérieures réalisées en population générale (ENNS) ou au cours de la grossesse (Pelagie, Inma, etc), en raison d'une utilisation de pesticides (en particulier professionnelle) peu probable au cours des heures ou jours précédant l'accouchement. De plus, la substitution progressive, au cours des années 2000, des pesticides organophosphorés par d'autres biocides, en particulier par les pyréthriinoïdes, pourrait expliquer une diminution de l'exposition par ces pesticides [91; 92]. Aux États-Unis, une diminution des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les pesticides organophosphorés a été mise en évidence entre 2001 et 2004 [68].

Les niveaux de pyréthriinoïdes observés dans le volet périnatal étaient similaires à ceux observés dans les études antérieures françaises et européennes. Comparativement aux dialkylphosphates, les pyréthriinoïdes sont plus fréquemment utilisés en tant qu'insecticide, en particulier dans les hôpitaux et les maternités. Ainsi, malgré des demi-vies courtes, cette différence d'usage pourrait expliquer que les pyréthriinoïdes aient été plus souvent mesurés à des niveaux quantifiables chez les femmes enceintes incluses dans le volet périnatal par rapport aux métabolites des dialkylphosphates. Par ailleurs, l'imprégnation par les pyréthriinoïdes des femmes enceintes françaises étaient plus élevées que celles des femmes enceintes aux États-Unis. Ce constat est cohérent avec la mise en évidence, dans l'enquête ENNS, de l'existence d'une sur-imprégnation de la population générale française par les pyréthriinoïdes, liée notamment à l'utilisation importante de produits anti-puces [4].

L'interprétation de la comparaison des résultats du volet périnatal avec ceux des études antérieures doit cependant tenir compte des taux de censure importants (taux de quantification inférieur à 60 %) et des différences méthodologiques existantes entre ces études, en particulier pour le recueil des urines. En effet, la collecte des urines était réalisée juste avant l'accouchement des femmes enceintes dans Elfe, alors qu'il s'agissait par exemple d'un recueil des premières urines du matin dans les études ENNS et Pelagie. Or une forte variabilité circadienne des concentrations urinaires de phénols pour un même individu a été mise en évidence (amenant certaines études à favoriser le recueil des urines sur 24h, notamment). Ainsi, les résultats de dosage réalisés à partir de prélèvements urinaires ponctuels et uniques, tels que ceux réalisés dans la cohorte Elfe [93], dépendent des expositions aux pesticides au cours des heures ayant précédé le prélèvement. Toutefois, dans la mesure où il n'y a pas de raison de considérer que l'heure de l'accouchement, et donc du prélèvement, est corrélée au niveau d'imprégnation par les pesticides, cela n'induit a priori pas de biais directionnel dans les estimations produites. De plus, les conditions de stockage immédiat des prélèvements urinaires et de transport n'étaient pas les mêmes en fonction des études. Dans le cadre de la cohorte Elfe, les flacons d'urine étaient stockés au frais (à + 4°C) immédiatement après le prélèvement en attendant le transport réfrigéré vers le centre EFS le plus proche où ils étaient ensuite aliquotés et congelés à - 80°C. Dans ENNS, ils étaient récupérés à domicile par une enquêtrice ou transmis aux centres d'examens de santé par les sujets, ou renvoyés par la poste dans Pelagie. Ainsi, la probabilité d'une rupture de la chaîne du froid était moins élevée dans Elfe. Or une rupture de la chaîne du froid est susceptible de favoriser la dégradation des composés parents et par conséquent de conduire à une augmentation de la concentration en métabolites, ce qui pourrait expliquer les plus faibles concentrations de métabolites observées dans le volet périnatal par rapport aux études ENNS ou Pelagie. Enfin, la différence de population d'étude entre ENNS (population générale adulte) et le volet périnatal (femmes enceintes) conduisait à considérer la comparaison entre les résultats observés dans ces deux études uniquement à titre indicatif.

La recherche des déterminants de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes, seule famille de pesticides fréquemment retrouvée dans le volet périnatal, montrait que l'utilisation domestique d'insecticides pour lutter contre les insectes rampants, volants, les puces ou les poux au cours de la grossesse était l'un des principaux déterminants de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes. Ce résultat confirmait l'existence d'une exposition aux pyréthriinoïdes liée à l'utilisation domestique d'insecticides déjà mise en évidence dans l'étude ENNS [4].

La consommation de tabac au cours de la grossesse était liée à une augmentation de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes dans le volet périnatal. Cette association pourrait s'expliquer par une exposition directe des femmes enceintes fumeuses aux résidus de pesticides utilisés pour la culture du tabac ou par une exposition indirecte via l'ingestion de poussières contaminées par les pyréthriinoïdes qui serait plus élevée chez les fumeurs, du fait de contacts main-bouche plus fréquents [94]. Cette dernière voie d'exposition expliquerait pourquoi l'augmentation de l'imprégnation liée à la consommation de tabac ne concernait pas les femmes enceintes exposées passivement à la fumée de tabac pendant leur grossesse, dans le volet périnatal de biosurveillance. Néanmoins, dans la cohorte Elfe, le statut tabagique était établi sur la base de données déclarées sans information spécifique de la consommation de cigarettes au cours des heures ou jours précédant la réalisation du prélèvement urinaire, et n'était pas objectivé par une mesure de cotinine urinaire (métabolite de la nicotine). Il n'était donc pas possible d'estimer l'exposition au tabac des femmes enceintes au cours des heures précédant la réalisation du prélèvement urinaire, ce qui constitue une information d'importance compte-tenu de la demi-vie courte des phtalates et de leurs métabolites. Ainsi, l'association observée dans le volet périnatal entre la consommation de tabac et l'imprégnation par les pyréthriinoïdes est à considérer avec précaution.

Une association positive était également mise en évidence entre la consommation d'alcool avant la grossesse et l'imprégnation par le 3-PBA au moment de l'accouchement. Cependant, compte tenu des demi-vies courtes de ces substances, cette association ne semblait pas cohérente. De plus, bien que testée dans le modèle, la consommation d'alcool pendant la grossesse n'influait pas les niveaux d'imprégnation par les pyréthriinoïdes et n'était donc pas conservée dans le modèle final. Si cette absence d'association peut être liée au faible effectif des femmes enceintes consommant de l'alcool pendant leur grossesse, elle ne permet pas de conclure quant à l'effet de la consommation globale d'alcool sur l'imprégnation par les pyréthriinoïdes.

La fréquence de consommation de poisson était un déterminant de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes (3-PBA et somme) mis en évidence dans cette étude. Ce résultat pourrait s'expliquer par le caractère lipophile de ces substances susceptible d'entraîner leur bioaccumulation dans les produits d'origine animale. Une association entre la fréquence de consommation de pommes et la concentration urinaire de pyréthriinoïdes a également été retrouvée. Cette association ne concernait cependant que les faibles consommateurs de pommes (en consommant une à deux fois par mois) et n'était pas retrouvée chez les femmes enceintes déclarant en consommer une fois par semaine ou plus, amenant à considérer avec beaucoup de précaution ce résultat. Aucune association n'était par ailleurs observée entre la concentration urinaire de pyréthriinoïdes et la consommation de choux, de légumes (haricots vert et petits pois) et de produits laitiers, et les autres variables alimentaires testées (cf. annexe 7) n'avaient pas d'influence sur le modèle final. La tendance à l'augmentation de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes avec la consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique, observée dans cette étude, n'est pas cohérente. L'analyse de sensibilité a montré que cette association perdurait lorsque la consommation totale de fruits et de légumes était prise en compte dans le modèle. Le résultat observé dans le volet périnatal pourrait être lié à l'absence d'information relative au type d'aliments issus de l'agriculture biologique consommés (fruits, légumes, œufs, etc.), et plus généralement l'origine et le mode de préparation des aliments (lavage, épluchage, etc.). De plus, l'utilisation de fréquences de consommation alimentaire au cours des trois derniers mois plutôt que de quantités journalières ou de données

de consommation au cours des heures précédant la réalisation du prélèvement urinaire, pourrait être à l'origine d'une erreur de classement de l'exposition alimentaire. L'absence d'une exposition potentielle aux pyréthrinoïdes identifiée à travers la consommation alimentaire est néanmoins cohérente avec l'évaluation faite dans le cadre de l'EAT 2 puisqu'aucun résidu de la déltaméthrine n'avait été détecté dans les aliments [24].

Les concentrations urinaires de pyréthrinoïdes avaient tendance à être moins élevées chez les femmes ayant accouché entre le 28 novembre et le 5 décembre 2011 par rapport aux femmes ayant accouché entre le 27 juin et le 4 juillet 2011 dans la cohorte Elfe. Ce constat est cohérent avec la mise en évidence de concentrations de pesticides dans l'air extérieur plus faibles en hiver par rapport au printemps et à l'arrière-saison [3]. La présence de vignes à proximité du lieu de résidence de la mère, étudiée en analyse exploratoire à travers l'indicateur combiné construit à partir des concordances existantes entre les données issues du RPG, de la couche d'occupation du sol de CORINE Land Cover et du Recensement agricole, était fortement associée à une élévation de l'imprégnation des femmes enceintes par les pyréthrinoïdes. De même, l'imprégnation par les pyréthrinoïdes était augmentée en présence de cultures de fruits (vergers, fruits à coques et fruits oléagineux) à proximité du domicile. Aucune association n'était observée avec la présence de grandes cultures céréalières (blé, maïs, orge, etc.), de cultures industrielles (pommes de terre, betteraves, etc.). Ces résultats sont à considérer avec précaution car, dans le cadre du volet périnatal, aucune donnée n'était disponible concernant les concentrations en pesticides mesurées dans l'air (intérieur ou extérieur) et dans les poussières au domicile des femmes enceintes. Une analyse complémentaire de l'exposition aux pesticides des mères incluses dans Elfe liée à la proximité des lieux de vie aux zones agricoles sera réalisée dans le cadre de l'étude Popeye (« Exposition aux pesticides dans la cohorte mères-enfants Elfe et Issues de grossesse »⁶⁴). Enfin, l'imprégnation par les pyréthrinoïdes était associée négativement avec l'âge de la mère et positivement avec le nombre d'accouchement avant la grossesse actuelle (pour le 3-PBA uniquement). Ces résultats pourraient refléter une association non décrite par les variables prises en compte dans la présente analyse qui pourrait être liée notamment au nombre d'enfants dans le foyer (susceptible d'augmenter la probabilité d'utilisation d'anti-poux par exemple) ou bien d'une association fortuite. Contrairement à ce qui était observé dans l'étude ENNS, aucune association avec l'IMC n'était mise en évidence dans le volet périnatal. Cette différence pourrait s'expliquer par des modifications métaboliques liées à la prise de poids inhérente pendant la grossesse et par un biais de déclaration du poids par les femmes incluses dans Elfe [95; 96].

Les associations mises en évidence dans le volet périnatal doivent être interprétées avec précautions car les études transversales ne permettent pas à elles-seules de déterminer les liens de causalité entre les sources d'exposition potentielles étudiées et les niveaux d'imprégnation mesurés. Ceci est particulièrement le cas pour les biomarqueurs d'exposition à demi-vie courte, tel que les pyréthrinoïdes, dosés à partir d'un prélèvement biologique unique et ponctuel. En effet, en raison de la forte variabilité circadienne des concentrations urinaires de ces substances pour un même individu, il n'est pas possible d'exclure un risque d'erreur dans l'estimation de l'exposition individuelle aux pyréthrinoïdes. Ainsi, l'absence d'association observée entre une source d'exposition potentielle et le niveau d'imprégnation par les pyréthrinoïdes, ne signifie pas que cette source d'exposition doit être exclue. A l'inverse, la mise en évidence d'une association entre une source d'exposition et le niveau d'imprégnation par les pyréthrinoïdes suggère la nécessité de poursuivre l'étude de cette source d'exposition. Des études complémentaires associant un recueil des premières urines du matin et un recueil des consommations alimentaires au cours des dernières 24 heures précédant la réalisation du prélèvement d'urine permettraient de mieux quantifier les facteurs d'exposition aux pyréthrinoïdes.

⁶⁴ Projet coordonné par l'Inserm en collaboration avec l'Ispeid, l'Ineris, l'Université de Picardie Jules Verne, Santé publique France, le *Luxembourg Institute of Health*, l'Anses. Projet financé par l'Onema dans le cadre du plan Ecophyto.

3.5.5 Conclusion

Les pesticides étudiés dans le volet périnatal étaient rarement mesurés à un niveau supérieur à la LOQ dans les échantillons urinaires des femmes enceintes françaises, à l'exception des pyréthriinoïdes. Les métabolites de pyréthriinoïdes étaient quantifiés chez près de 100 % des femmes enceintes françaises. En revanche, les herbicides (atrazine et ses métabolites, le glyphosate et son métabolite l'AMPA) étaient quantifiés chez moins de 1 % des femmes enceintes françaises. Environ une mère sur cinq présentait un niveau quantifiable de propoxur ou de son métabolite, le 2-IPP. Près d'une mère sur dix présentait un niveau quantifiable pour au moins un biomarqueur de chlorophénols. Un sujet sur deux présentait un niveau quantifiable pour au moins un métabolite de pesticides organophosphorés, mais les taux de quantification pour chaque biomarqueur étaient généralement faibles (entre 0 % et 28,2%).

Les concentrations urinaires de pesticides mesurées dans le volet périnatal étaient généralement inférieures à celles mesurées dans les études antérieures menées en France et à l'étranger. L'interprétation de la comparaison des niveaux moyens d'imprégnation doit cependant tenir compte des faibles pourcentages de quantification des pesticides dans les urines (y compris dans les précédentes études) et des différences méthodologiques entre les études (recueil des urines, population d'étude, etc.). Néanmoins, les faibles niveaux observés pour l'atrazine et ses métabolites étaient cohérents avec la diminution de l'exposition à l'atrazine suite à son interdiction en 2003. De même, les faibles niveaux d'imprégnation par les chlorophénols et les dialkylphosphates pourraient s'expliquer par la réduction des usages, depuis les années 2000, des pesticides organochlorés et organophosphorés, progressivement substitués par d'autres biocides, notamment les pyréthriinoïdes. Les résultats du volet périnatal montraient que comparativement aux États-Unis, la sur-imprégnation par les pyréthriinoïdes en France, mise en évidence dans ENNS, persistait en 2011 et concernait également la population des femmes enceintes.

Les déterminants de l'imprégnation des femmes enceintes par les pyréthriinoïdes, seule famille de pesticides fréquemment retrouvée dans le volet périnatal, concernaient principalement les expositions liées aux usages domestiques de ces pesticides (utilisation d'insecticides contre les insectes rampants ou volants, d'anti-poux et d'anti-puces). Les consommations de tabac au cours de la grossesse et d'alcool avant la grossesse étaient également des déterminants de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes mis en évidence dans le volet périnatal, bien que l'interprétation de ces associations observées ne soit pas univoque. Hormis la consommation de poisson, les associations observées entre les expositions alimentaires et l'imprégnation par les pyréthriinoïdes étaient difficilement interprétables, du fait notamment de l'absence d'informations relatives aux aliments consommés au cours des heures précédant le prélèvement, au mode de préparation des aliments, etc. La faible contribution de l'alimentation à l'exposition aux pyréthriinoïdes est néanmoins cohérente avec les précédentes observations faites en France, notamment dans le cadre de l'EAT2. L'analyse des déterminants suggérait également que la présence de certaines cultures agricoles à proximité du lieu de résidence était associée à une augmentation des niveaux d'imprégnation. En l'absence de mesures de concentration en pesticides dans l'air (intérieur ou extérieur) et dans les poussières au domicile, il n'est cependant pas possible de porter un jugement sur la relation de causalité entre la présence de cultures agricoles et l'imprégnation par les pyréthriinoïdes. Ce résultat nécessite donc d'être confirmé par des études complémentaires.

Références bibliographiques

1. Sénat. Rapport d'information fait au nom de la mission commune d'information sur les pesticides et leur impact sur la santé et l'environnement. Paris, France: 2012.
2. Service de la statistique et de la prospective. Agreste. La statistique agricole. 2014.
3. Inserm. Expertise collective Pesticides - Effets sur la santé. Paris: 2013 978-2-85598-905-1.
4. Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Bidondo ML. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2. Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice: 2013.
5. Bonvallet N, Tremblay-Franco M, Chevrier C, Canlet C, Warembourg C, Cravedi JP, et al. Metabolomics tools for describing complex pesticide exposure in pregnant women in Brittany (France). PLoSOne. 2013;8(5):e64433.
6. Chevrier C, Limon G, Monfort C, Rouget F, Garlantezec R, Petit C, et al. Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the PELAGIE birth cohort. Environ Health Perspect. 2011;119(7):1034-41.
7. Chevrier C, Serrano T, Lecerf R, Limon G, Petit C, Monfort C, et al. Environmental determinants of the urinary concentrations of herbicides during pregnancy: the PELAGIE mother-child cohort (France). Environ Int. 2014;63:11-8.
8. Chevrier C, Warembourg C, Gaudreau E, Monfort C, Le BA, Guldner L, et al. Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, seafood consumption, and time-to-pregnancy. Epidemiology. 2013;24(2):251-60.
9. Petit C, Blangiardo M, Richardson S, Coquet F, Chevrier C, Cordier S. Association of environmental insecticide exposure and fetal growth with a Bayesian model including multiple exposure sources: the PELAGIE mother-child cohort. Am J Epidemiol. 2012;175(11):1182-90.
10. Vandentorren S, Guldner L, Oleko A, Bidondo ML, Saoudi A, Fillol C, et al. Dosage des biomarqueurs en maternité dans le cadre de l'enquête pilote Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance), octobre 2007. France: Production scientifique InVS, 2013 978-2-11-131139-8.
11. Boucher O, Simard MN, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, et al. Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. Neurotoxicology. 2013;35:162-8.
12. Dallaire R, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Guldner L, et al. Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. Environ Res. 2012;118:79-85.
13. Guldner L, Multigner L, Heraud F, Monfort C, Thome JP, Giusti A, et al. Pesticide exposure of pregnant women in Guadeloupe: ability of a food frequency questionnaire to estimate blood concentration of chlordecone. Environ Res. 2010;110(2):146-51.

14. Kadhel P, Monfort C, Costet N, Rouget F, Thome JP, Multigner L, et al. Chlordecone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2014;179(5):536-44.
15. Saunders L, Kadhel P, Costet N, Rouget F, Monfort C, Thome JP, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus among French Caribbean women chronically exposed to chlordecone. *Environ Int.* 2014;68:171-6.
16. INRA, Cemagref. Pesticides, agriculture et environnement : Réduire l'utilisation des pesticides et en limiter les impacts environnementaux - Expertise scientifique collective. 2005 2-7380-1221-3
17. Anses. Observatoire des résidus de pesticides. La réglementation / Limites de qualité / Air2014.
18. Anses. Observatoire des résidus de pesticides. Les données / L'approche nationale / Air2015.
19. Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer. 3ème Plan National Santé-Environnement 2015-2019. 2014.
20. Ministère des affaires sociales et de la santé. Bilan de la qualité de l'eau au robinet du consommateur vis-à-vis des pesticides en 2011-2012. 2013.
21. Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, El GF, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, et al. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol.* 2015.
22. Castorina R, Bradman A, Fenster L, Barr DB, Bravo R, Vedar MG, et al. Comparison of current-use pesticide and other toxicant urinary metabolite levels among pregnant women in the CHAMACOS cohort and NHANES. *Environ Health Perspect.* 2010;118(6):856-63.
23. McKone TE, Castorina R, Harnly ME, Kuwabara Y, Eskenazi B, Bradman A. Merging models and biomonitoring data to characterize sources and pathways of human exposure to organophosphorus pesticides in the Salinas Valley of California. *Environ Sci Technol.* 2007;41(9):3233-40.
24. Anses. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). Tome 2 : résidus de pesticides, additifs, acrylamide, hydrocarbures aromatiques polycycliques. Maisons-Alfort: Anses, 2011.
25. EFSA. The 2009 European Union report on pesticides residues in food. *EFSA Journal.* 2012;9(11):2430.
26. Anses. Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France. Synthèse et recommandations du comité d'orientation et de prospective scientifique de l'observatoire des résidus de pesticides (ORP). Maisons-Alfort: 2010.
27. Direction générale de la santé. Les pesticides dans l'eau potable, 2001-2003. Paris: 2005.
28. Crepet A, editor Méthode statistique pour la détermination des principaux mélanges de pesticides auxquels la population française est exposée. Colloque 2011 de l'ARET (Association pour la Recherche en Toxicologie); 2011/06/20/.

29. DGCCRF. Rapport 2006 sur les plans de surveillance et de contrôles des résidus de pesticides dans les denrées d'origine végétale, Note d'information n°2008-101. Paris: DGCCRF, 2008.
30. Colt JS, Lubin J, Camann D, Davis S, Cerhan J, Severson RK, et al. Comparison of pesticide levels in carpet dust and self-reported pest treatment practices in four US sites. *J ExpoAnalEnviron Epidemiol*. 2004;14(1):74-83.
31. Quiros-Alcala L, Bradman A, Nishioka M, Harnly ME, Hubbard A, McKone TE, et al. Pesticides in house dust from urban and farmworker households in California: an observational measurement study. *Environ Health*. 2011;10:19.
32. Becker K, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Hoppe HW, Ball M, et al. GerES IV pilot study: assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides. *IntJHygEnvironHealth*. 2006;209(3):221-33.
33. Chen L, Zhao T, Pan C, Ross JH, Krieger RI. Preformed biomarkers including dialkylphosphates (DAPs) in produce may confound biomonitoring in pesticide exposure and risk assessment. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2012;60(36):9342-51.
34. Whyatt RM, Barr DB, Camann DE, Kinney PL, Barr JR, Andrews HF, et al. Contemporary-use pesticides in personal air samples during pregnancy and blood samples at delivery among urban minority mothers and newborns. *Environ Health Perspect*. 2003;111(5):749-56.
35. Whyatt RM, Garfinkel R, Hoepner LA, Holmes D, Borjas M, Williams MK, et al. Within- and between-home variability in indoor-air insecticide levels during pregnancy among an inner-city cohort from New York City. *Environ Health Perspect*. 2007;115(3):383-9.
36. Williams MK, Barr DB, Camann DE, Cruz LA, Carlton EJ, Borjas M, et al. An intervention to reduce residential insecticide exposure during pregnancy among an inner-city cohort. *Environ Health Perspect*. 2006;114(11):1684-9.
37. Atmosf'Air B. Campagne de mesures de pesticides en air extérieur et intérieur. Dijon: ATMOSF'air BOURGOGNE, 2006.
38. Blanchard O. Mise au point des techniques de prélèvement et d'analyse des biocides dans l'environnement intérieur, Rapport INERIS - OQAI. Verneuil-en-Halatte: Ineris, 2001.
39. Bouvier G, Seta N, Vigouroux-Villard A, Blanchard O, Momas I. Insecticide urinary metabolites in nonoccupationally exposed populations. *JToxicolEnvironHealth B Crit Rev*. 2005;8(6):485-512.
40. Desmettres P. Phase 1 du programme Habit'air Nord-Pas-de-Calais. Arras: Comité départemental d'habitat et d'aménagement rural Pas-de-Calais (CDHR62), 2006.
41. Auburtin G, Lecomte J, Moreau J. L'utilisation des biocides en milieu domestique et la perception des risques liés à cette utilisation dans une population française. Cnam/IHIE Ouest, 2003.
42. Kieszak SM, Naeher LP, Rubin CS, Needham LL, Backer L, Barr D, et al. Investigation of the relation between self-reported food consumption and household chemical

- exposures with urinary levels of selected nonpersistent pesticides. *J ExpoAnalEnviron Epidemiol.* 2002;12(6):404-8.
43. Curl CL, Fenske RA, Elgethun K. Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets. *Environ Health Perspect.* 2003;111(3):377-82.
 44. Gunier RB, Ward MH, Airola M, Bell EM, Colt J, Nishioka M, et al. Determinants of agricultural pesticide concentrations in carpet dust. *Environ Health Perspect.* 2011;119(7):970-6.
 45. Ademola JI, Sedik LE, Wester RC, Maibach HI. In vitro percutaneous absorption and metabolism in man of 2-chloro-4-ethylamino-6-isopropylamine-s-triazine (atrazine). *Archives of toxicology.* 1993;67(2):85-91.
 46. Ikonen R, Kangas J, Savolainen H. Urinary atrazine metabolites as indicators for rat and human exposure to atrazine. *Toxicol Lett.* 1988;44(1-2):109-12.
 47. McMullin TS, Hanneman WH, Cranmer BK, Tessari JD, Andersen ME. Oral absorption and oxidative metabolism of atrazine in rats evaluated by physiological modeling approaches. *Toxicology.* 2007;240(1-2):1-14.
 48. Catenacci G, Barbieri F, Bersani M, Ferioli A, Cottica D, Maroni M. Biological monitoring of human exposure to atrazine. *Toxicol Lett.* 1993;69(2):217-22.
 49. Colvin LB, Moran SJ, Miller JA. The metabolism of aminomethylphosphonic acid-14C in the laboratory rat. Non publié. Saint Louis, MO: Monsanto company, 1973.
 50. Howe RK, Chott RC, Mc Clanahan RH. Metabolism of glyphosate in spague-dawley rats. II. Identification, characterization and quantitation of glyphosate and its metabolites following intravenous and oral administration. Non publié. Saint Louis, MO: Monsanto Environmental Health Laboratory 1988.
 51. National Toxicology P. Technical report on toxicity studies of glyphosates (CAS No. 1071-83-6) administered in dosed feed to F344/N rats and B6C3F mice. Research Triangle Park, NC: 1992.
 52. Williams GM, Kroes R, Munro IC. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2000;31(2 Pt 1):117-65.
 53. Wester RC, Melendres J, Sarason R, McMaster J, Maibach HI. Glyphosate skin binding, absorption, residual tissue distribution, and skin decontamination. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology.* 1991;16(4):725-32.
 54. International Programme on Chemical Safety, Inchem. Propoxur. Geneva: World Health Organization, 1973.
 55. Feldmann RJ, Maibach HI. Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1974;28(1):126-32.
 56. Brouwer R, van MK, Ravensberg L, Meuling W, de KW, van Hemmen JJ. Skin contamination, airborne concentrations, and urinary metabolite excretion of propoxur during harvesting of flowers in greenhouses. *Am J IndMed.* 1993;24(5):593-603.

57. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria. Chlorophenols other than pentachlorophenol. Geneva: World Health Organization, 1989.
58. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria. Pentachlorophénol. Geneva: World Health Organization, 1987.
59. Uhl S, Schmid P, Schlatter C. Pharmacokinetics of pentachlorophenol in man. Archives of toxicology. 1986;58(3):182-6.
60. ATSDR. Toxicological profile for chlorpyrifos. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1997.
61. ATSDR. Toxicological profile for chlorfenvinphos. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1997.
62. ATSDR. Toxicological profile for malathion. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2003.
63. Barr DB, Bravo R, Weerasekera G, Caltabiano LM, Whitehead RD, Jr., Olsson AO, et al. Concentrations of dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus pesticides in the U.S. population. Environ Health Perspect. 2004;112(2):186-200.
64. Nolan RJ, Rick DL, Freshour NL, Saunders JH. Chlorpyrifos: pharmacokinetics in human volunteers. Toxicol Appl Pharmacol. 1984;73(1):8-15.
65. ATSDR. Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2003.
66. Barr DB, Olsson AO, Wong LY, Udunka S, Baker SE, Whitehead RD, et al. Urinary concentrations of metabolites of pyrethroid insecticides in the general U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. Environ Health Perspect. 2010;118(6):742-8.
67. Lewis RC, Cantonwine DE, Del Toro LV, Calafat AM, Valentin-Blasini L, Davis MD, et al. Distribution and determinants of urinary biomarkers of exposure to organophosphate insecticides in Puerto Rican pregnant women. Sci Total Environ. 2015;512-513:337-44.
68. Whyatt RM, Garfinkel R, Hoepner LA, Andrews H, Holmes D, Williams MK, et al. A biomarker validation study of prenatal chlorpyrifos exposure within an inner-city cohort during pregnancy. Environ Health Perspect. 2009;117(4):559-67.
69. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis. 2013;20(3):209-14.
70. Woollen BH, Marsh JR, Laird WJ, Lesser JE. The metabolism of cypermethrin in man: differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. Xenobiotica. 1992;22(8):983-91.
71. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Reprint of "Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission". Int J Hyg Environ Health. 2012;215(2):150-8.
72. Aylward LL, Krishnan K, Kirman CR, Nong A, Hays SM. Biomonitoring equivalents for deltamethrin. Regul Toxicol Pharmacol. 2011;60(2):189-99.

73. Hays SM, Aylward LL, Gagne M, Krishnan K. Derivation of Biomonitoring Equivalents for cyfluthrin. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009;55(3):268-75.
74. Oulhote Y, Bouchard MF. Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children. *Environ Health Perspect*. 2013;121(11-12):1378-84.
75. Chevrier C, Petit C, Limon G, Monfort C, Durand G, Cordier S. Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte Pélagie réalisée en Bretagne, France (2002-2006). *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*. 2009;16 juin 2009:18-22.
76. Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, et al. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ Health Perspect*. 2012;120(3):464-70.
77. Chevrier C, Petit C, Philippat C, Mortamais M, Slama R, Rouget F, et al. Maternal urinary phthalates and phenols and male genital anomalies. *Epidemiology*. 2012;23(2):353-6.
78. Bradman A, Eskenazi B, Barr DB, Bravo R, Castorina R, Chevrier J, et al. Organophosphate urinary metabolite levels during pregnancy and after delivery in women living in an agricultural community. *Environ Health Perspect*. 2005;113(12):1802-7.
79. Llop S, Murcia M, Iniguez C, Roca M, Gonzalez L, Yusa V, et al. Distributions and determinants of urinary biomarkers of organophosphate pesticide exposure in a prospective Spanish birth cohort study. *Environ Health*. 2017;16(1):46.
80. Llop S, Ballester F, Vizcaino E, Murcia M, Lopez-Espinosa MJ, Rebagliato M, et al. Concentrations and determinants of organochlorine levels among pregnant women in Eastern Spain. *Sci Total Environ*. 2010;408(23):5758-67.
81. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2011;119(6):878-85.
82. Ye X, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe VW, Tiemeier H, et al. Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Hyg Environ Health*. 2009;212(5):481-91.
83. Ye X, Pierik FH, Hauser R, Duty S, Angerer J, Park MM, et al. Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: the Generation R study. *Environ Res*. 2008;108(2):260-7.
84. Mortensen ME, Calafat AM, Ye X, Wong LY, Wright DJ, Pirkle JL, et al. Urinary concentrations of environmental phenols in pregnant women in a pilot study of the National Children's Study. *Environ Res*. 2014;129:32-8.
85. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Barr DB, Johnson C, et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect*. 2007;115(5):792-8.

86. Rauch SA, Braun JM, Barr DB, Calafat AM, Khoury J, Montesano AM, et al. Associations of prenatal exposure to organophosphate pesticide metabolites with gestational age and birth weight. *Environ Health Perspect.* 2012;120(7):1055-60.
87. Harley KG, Engel SM, Vedar MG, Eskenazi B, Whyatt RM, Lanphear BP, et al. Prenatal Exposure to Organophosphorus Pesticides and Fetal Growth: Pooled Results from Four Longitudinal Birth Cohort Studies. *Environ Health Perspect.* 2015.
88. Ashley-Martin J, Levy AR, Arbuckle TE, Platt RW, Marshall JS, Dodds L. Maternal exposure to metals and persistent pollutants and cord blood immune system biomarkers. *Environ Health.* 2015;14:52.
89. Shapiro GD, Dodds L, Arbuckle TE, Ashley-Martin J, Ettinger AS, Fisher M, et al. Exposure to organophosphorus and organochlorine pesticides, perfluoroalkyl substances, and polychlorinated biphenyls in pregnancy and the association with impaired glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: The MIREC Study. *Environ Res.* 2016;147:71-81.
90. Ineris. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France. Fiche sur l'atrazine. 2015.
91. Horton MK, Jacobson JB, McKelvey W, Holmes D, Fincher B, Quantano A, et al. Characterization of residential pest control products used in inner city communities in New York City. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2011;21(3):291-301.
92. US EPA. Pesticides industry sales and usage: 2000 and 2001 market estimates. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 2004.
93. Mahalingaiah S, Meeker JD, Pearson KR, Calafat AM, Ye X, Petrozza J, et al. Temporal variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations in men and women. *Environ Health Perspect.* 2008;116(2):173-8.
94. Cai J, Liu B, Zhu X, Su Q. Determination of pyrethroid residues in tobacco and cigarette smoke by capillary gas chromatography. *J ChromatogrA.* 2002;964(1-2):205-11.
95. Bowring AL, Peeters A, Freak-Poli R, Lim MS, Gouillou M, Hellard M. Measuring the accuracy of self-reported height and weight in a community-based sample of young people. *BMC MedRes Methodol.* 2012;12:175.
96. Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Leclerc A. Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. *Int J ObesRelat Metab Disord.* 2000;24(9):1111-8.

3.6 Dioxines, furanes, PCB

L'exposition *in utero* aux polychloro-dibenzo dioxines (PCDD), polychloro-dibenzo furanes (PCDF) et polychlorobiphényles (PCB) est susceptible d'entraîner des effets néfastes pour l'enfant à naître (effets sur la croissance et le développement neuro-comportemental). Aussi, la connaissance des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes en France par ces polluants est une information d'intérêt. Le suivi de l'évolution temporelle de ces niveaux d'imprégnation en France est également nécessaire car elle permet d'évaluer l'efficacité des politiques de réduction des émissions de ces composés.

Dans le cadre du volet périnatal, les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes aux PCDD/F et PCB ont été mesurés auprès d'un sous-échantillon de 208 femmes enceintes incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe, en 2011, en France continentale. Ces mesures ont été réalisées dans le sérum de la mère, prélevé au moment de l'accouchement. Au vu du nombre de sujets pour lesquels les PCDD/F et PCB ont été dosés et de la non-représentativité de l'échantillon, les résultats d'imprégnation par ces polluants ont été étudiés à titre exploratoire et les déterminants de l'imprégnation n'ont pas été recherchés.

3.6.1 Généralités sur les PCB, dioxines et furanes

3.6.1.1 Utilisations et réglementations

Les Polluants organiques persistants (POP) tels que définis par le Programme des nations unies pour l'environnement (PNUE) et la convention de Stockholm [1] font l'objet d'une attention particulière en vue de protéger la santé humaine et l'environnement. Au sein de cette famille de POP, les PCDD/F et les PCB sont parmi les plus préoccupants au vu de leur présence dans l'environnement, leur stabilité chimique et leur potentiel toxique.

- Les dioxines et furanes

Les PCDD et PCDF, souvent regroupés sous la dénomination générique « dioxines », appartiennent à la famille chimique des hydrocarbures aromatiques polycycliques chlorés (HAPC). Les PCDD et PCDF regroupent respectivement 75 et 135 congénères, définis selon la position et le nombre d'atomes de chlore associés aux cycles aromatiques. Tous ces congénères présentent des caractéristiques physico-chimiques très proches du fait de leur structure moléculaire similaire : ils sont très stables chimiquement, insolubles dans l'eau et très lipophiles.

Les PCDD/F sont principalement formés au cours de processus thermiques industriels tels que l'incinération des déchets, les procédés métallurgique et sidérurgique ou accidentels (incendies, feux de forêts). Ils peuvent également être formés lors de processus chimiques dans les activités textiles, le traitement des papiers ou des eaux usées [2-4].

La mise en place d'une réglementation stricte au niveau européen (directive 89/369/CEE du 8 juin 1989⁶⁵) et français (arrêté du 10 octobre 1996⁶⁶ abrogé par l'arrêté du 20 septembre 2002⁶⁷), a permis de diviser par dix les émissions de PCDD/F liées à l'incinération d'ordures ménagères, entre 1995 et 2003 [5].

Le règlement (UE) n° 1259/2011 du 2 décembre 2011⁶⁸, modifiant le règlement n° 1881/2006, fixe les teneurs maximales en PCDD/F dans les denrées alimentaires (viandes, poissons,

⁶⁵ http://www.ineris.fr/aida/consultation_document/1073

⁶⁶ http://www.ineris.fr/aida/consultation_document/5743

⁶⁷ <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000234557>

⁶⁸ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:320:0018:0023:FR:PDF>

œufs, lait, céréales, fruits et légumes). Ces seuils d'intervention sont régulièrement révisés par la Commission européenne, la dernière révision datant de septembre 2014 (recommandation 2014/663/UE⁶⁹).

- Les PCB

Les polychlorobiphényles (PCB) sont des dérivés chlorés du biphényle. Ils forment un groupe de 209 congénères définis selon le nombre et la position des atomes de chlore sur les noyaux aromatiques du biphényle. Il existe deux catégories de PCB :

- Les PCB « dioxin-like » ou PCB-DL qui sont très proches d'un point de vue chimique et en termes de mode d'action biologique des PCDD/F. Ils ne représentent qu'une faible part des PCB totaux (moins de 10 % des congénères) ;
- Les PCB dits par opposition « non dioxin-like » ou PCB-NDL qui ont un mécanisme d'action biologique différent de celui des PCDD/F.

Très stables chimiquement, les PCB ont été synthétisés de manière industrielle et commercialisés à partir de 1929. Ils sont principalement utilisés pour leur inertie thermique et leurs propriétés lubrifiantes. Ils ont également été utilisés dans l'industrie pour leur stabilité chimique et physique, principalement en tant que fluides diélectriques dans les transformateurs et les condensateurs (fluides caloporteurs ou isolants). Ils sont également intervenus dans la fabrication d'encre d'imprimerie, d'adhésifs, de peintures, d'électroaimants, de ballasts des lampes à fluorescence et de systèmes d'éclairage au néon.

Leur présence dans l'environnement est uniquement d'origine anthropique et liée notamment aux émissions de décharges non contrôlées et non appropriées, à l'épandage de boues d'épuration et aux fuites de transformateurs et condensateurs contenant des PCB [6].

En Europe, l'utilisation des PCB en milieu non confiné, dans les encres d'imprimerie, les peintures et les adhésifs par exemple, a été interdite en 1979. La vente et l'acquisition de PCB ou d'appareils contenant des PCB ainsi que la mise sur le marché de tels appareils neufs sont interdites en France par décret du 2 février 1987⁷⁰. Le décret du 18 janvier 2001⁷¹ a permis de traduire en droit français la directive européenne 96/59/CE visant à mettre en œuvre un plan d'élimination et de décontamination des appareils contenant des PCB à l'échéance de fin 2010 [7].

Le règlement (CE) n° 1881/2006, abrogé en 2011 par le règlement n° 1259/2011⁴, fixe les teneurs maximales en PCB-DL et PCB-NDL dans les denrées alimentaires.

3.6.1.2 Exposition de la population

Suite à la mise en place de réglementations strictes, les émissions de PCDD/F ont considérablement diminué au cours des vingt dernières années. Cependant, compte tenu de leur très grande stabilité chimique, ces substances sont toujours présentes dans l'environnement, en particulier dans les sols et sédiments dans lesquels leur temps de demi-vie est de plusieurs dizaines d'années [4]. Il en est de même pour les PCB qui sont interdits de production depuis la même époque, mais dont certains « réservoirs » résultant de l'élimination incontrôlée de déchets contaminés en PCB persistent et présentent un risque résiduel de contamination de l'environnement.

⁶⁹ http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=OJ:JOL_2014_272_R_0007&from=FRA

⁷⁰ <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000705522>

⁷¹ <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000587241>

Par ailleurs, le caractère semi-volatile de ces substances favorise leur transport sur de grandes distances, ce qui explique leur présence ubiquitaire dans l'environnement.

- [Les expositions alimentaires](#)

Les PCDD/F et PCB peuvent entrer dans les chaînes alimentaires terrestre et aquatique à travers l'ingestion de végétaux contaminés par les animaux herbivores et de sédiments remis en suspension par les poissons. En raison de leur caractère lipophile et de leur stabilité chimique, les PCDD/F et PCB se stockent dans les tissus graisseux des animaux et s'accumulent tout au long de la chaîne alimentaire. Les aliments les plus fortement contaminés sont les produits d'origine animale riches en lipides, en particulier le beurre, les poissons gras et les mollusques et crustacés [8; 9].

Selon l'étude EAT-2 conduite par l'Anses, l'alimentation constitue la principale voie d'exposition de la population générale aux PCDD/F et PCB (plus de 90% de l'exposition totale) [8]. Chez les adultes, l'exposition alimentaire aux PCB totaux est principalement liée à la consommation de poisson (environ 37 % de l'exposition), en particulier l'anguille, le barbeau, le saumon, la sardine, le maquereau, le hareng et la truite [8; 10]. L'exposition alimentaire aux PCDD/F est quant à elle principalement liée à la consommation de beurre (20 %), de poisson (19 %) et de fromages (14 %). La consommation de viande contribue à environ 10 % de l'exposition aux PCDD/F et PCB. Chez l'enfant, la consommation de lait et de produits ultra-frais laitiers, plus importante que chez l'adulte, contribue davantage à l'exposition aux PCDD/F et PCB (environ 20 % de l'exposition) [8].

L'enquête EAT2 a mis en évidence une diminution des niveaux de contamination de la majorité des aliments (sauf les abats) par les PCDD/F et PCB, depuis les années 2000 [8].

- [Les expositions environnementales](#)

Des accidents industriels ont pu conduire à une contamination importante de l'environnement et, dans certains cas, de la population résidant à proximité d'usines produisant ou utilisant des PCDD/F et PCB. Ce fut par exemple le cas à Seveso (Italie) en 1976, lors de l'explosion d'un réacteur d'une usine produisant du 2,4,5-trichlorophénol qui engendra un rejet important de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD). Dans ce type de situation, la consommation de produits animaux ou végétaux auto-produits dans la zone de retombées du panache peut être une source d'exposition importante aux PCDD/F et PCB. Les résultats de la cohorte Seveso Women's Health Study a mis en évidence des niveaux d'imprégnation aux PCDD/F élevés, notamment en TCDD, chez les femmes résidant à Seveso [11]. Ces cas accidentels restent néanmoins peu nombreux.

Les études réalisées en France et en Europe ont par ailleurs montré que les expositions aux PCDD/F et PCB des riverains vivant à proximité de certains sites industriels, en particulier les usines d'incinération d'ordures ménagères (UIOM), étaient comparables à celles de la population générale [12].

- [Les expositions professionnelles](#)

Des expositions professionnelles peuvent avoir lieu, notamment dans les usines de production de chlore, de destruction ou de décontamination de déchets contenant des PCB, ou encore lors d'interventions sur des incendies, au cours desquels des dégagements de PCDD/F peuvent avoir lieu. Des valeurs limites d'exposition sur le lieu de travail ont été établies en France pour les PCB (entre 0,5 et 1 mg/m³) avec des mesures spécifiques pour les femmes enceintes [7; 13]. Des valeurs limites d'exposition en milieu professionnel ont également été développées pour les dioxines et furanes mais ne sont appliquées qu'en Allemagne (50 pg/m³) [14].

- [Le tabagisme](#)

La consommation de tabac peut également être source d'exposition aux PCDD/F qui sont produits lors du processus de combustion des additifs ou du tabac contaminé [4].

- [La grossesse et l'allaitement](#)

Les PCDD/F et PCB traversent facilement la barrière placentaire et se concentrent dans les tissus placentaires, en particulier les congénères les plus chlorés qui sont moins bien métabolisés par le fœtus [15; 16].

L'alimentation de la femme enceinte joue un rôle important dans l'exposition du fœtus aux PCDD/F et PCB [17; 18]. En janvier 2012, au regard du risque PCB, l'Anses recommandait de limiter les consommations de poissons d'eau douce fortement bio-accumulateurs (anguille, barbeau, brème, carpe, silure) à une fois tous les deux mois pour les femmes en âge de procréer et enceintes [19].

Ces recommandations concernaient également les mères allaitantes dont le lait maternel peut être une source d'exposition des nourrissons aux PCDD/F et PCB. En effet, ces substances s'accumulent et se stockent dans les graisses puis sont relarguées lors d'une perte de poids inhérente après l'accouchement et excrétées dans le lait maternel. L'allaitement maternel reste néanmoins recommandé (par rapport à des enfants recevant des laits infantiles de substitution) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) au vu des avantages notamment nutritionnels et immunologiques qu'il apporte à l'enfant pendant les premiers mois de la vie.

3.6.1.3 Devenir dans l'organisme

- [Absorption et distribution](#)

Le taux d'absorption des PCDD/F et PCB dépend de la voie d'exposition.

Lors d'une exposition alimentaire, l'absorption des PCDD/F et PCB ingérés est quasiment complète (comprise entre 80 % et 90 %) [4; 6; 20]. Chez l'enfant, le taux d'absorption des PCDD/F et PCB ingérés *via* le lait maternel est estimé à plus de 95 % [21]. Ce taux varie en fonction du nombre d'atomes de chlore des congénères, de la contamination des aliments ingérés, du contenu du tube digestif et des niveaux d'imprégnation par les PCDD/F et PCB de l'individu [20].

Il existe peu d'études ayant permis d'estimer le taux d'absorption des PCDD/F et PCB inhalés. Compte tenu de leur caractère peu hydrosoluble, les congénères qui se trouvent sous forme de vapeur adhèrent peu à la muqueuse des voies respiratoires et sont donc majoritairement expirés. Les congénères possédant le plus grand nombre d'atomes de chlore sont majoritairement adsorbés sur les particules aériennes qui se déposent sur les membranes épithéliales du système respiratoire, permettant ensuite d'atteindre la circulation systémique [3; 4; 6; 20].

Aucune étude expérimentale chez l'humain n'a permis d'estimer le taux d'absorption des PCDD/F et PCB par voie cutanée. Des études réalisées chez le rat pour les PCDD/F et PCB contenus dans les poussières ont montré que la capacité de rétention de ces molécules sur la peau est importante, mais que le taux d'absorption à travers la peau du rat est très faible [4; 6; 20].

Une fois dans l'organisme, les PCDD/F et PCB se métabolisent au niveau du foie par des réactions d'oxydation, de déchloration et de conjugaison, catalysées par des mono-oxygénases à cytochrome P450 [4; 6; 20]. La cinétique et le taux de métabolisation est variable

selon le degré de chloration des congénères : les moins chlorés étant plus rapidement et mieux métabolisés.

Les PCDD/F et PCB absorbés oralement, traversent facilement la paroi gastro-intestinale et sont transportés par les protéines sériques vers les organes et tissus. Compte tenu de leur caractère lipophile, ces molécules se distribuent et s'accumulent majoritairement dans le foie et les tissus adipeux. Elles se retrouvent également dans les muscles, le sang, les poumons, le cerveau et le système nerveux périphérique. Elles traversent la barrière placentaire et sont excrétées dans le lait maternel.

- Élimination

Les principales voies d'élimination des PCDD/F et PCB absorbés et métabolisés par l'organisme sont urinaire et biliaire. La fraction non absorbée ou non métabolisée est quant à elle excrétée par voie fécale.

La demi-vie d'élimination des PCDD/F et PCB, tous congénères confondus, est égale à 7,6 ans chez l'adulte [22]. Cette demi-vie varie fortement en fonction du degré de chloration des congénères mais également en fonction de l'âge et de l'adiposité des individus. Ainsi l'élimination des PCDD/F et PCB est plus rapide chez les enfants que chez les adultes mais augmente avec la charge lipidique [3].

Toute mobilisation des graisses, notamment au cours d'un régime amaigrissant ou de l'allaitement, est accompagnée d'un relargage important des PCDD/F et PCB dans l'organisme [3]. Chez les femmes allaitantes, les PCDD/F et PCB remobilisés sont alors stockés dans le lait maternel dont la teneur en lipides est élevée. La lactation constitue ainsi une voie majeure d'élimination ; elle entraîne une diminution de la charge corporelle des mères en PCDD/F et PCB qui est transférée à l'enfant allaité [23].

- Métabolisme pendant la grossesse

Toute mobilisation des graisses, notamment au cours d'un régime, de la grossesse ou de l'allaitement, est accompagnée d'un relargage important des PCDD/F et PCB dans l'organisme [3]. Parallèlement, les modifications physiologiques au cours de la grossesse (augmentation du volume sanguin et des lipides totaux) sont susceptibles de modifier les concentrations sériques de ces composés mesurés chez la femme enceintes.

Les dioxines (PCDD/F et PCB-DL) se remobilisent alors vers les triglycérides dont la concentration augmente fortement pendant la grossesse et pour lesquels les dioxines ont une forte affinité. Cette remobilisation entraîne une augmentation des niveaux de PCDD/F et PCB-DL dans le sérum qui, conjuguée à l'augmentation des lipides totaux, explique la relative stabilité des concentrations sériques en PCDD/F et PCB-DL chez la femme enceinte [24].

En revanche pour les PCB totaux, l'augmentation des lipides totaux et du volume sanguin conduisent à une dilution de la charge corporelle, en particulier pour des PCB 138, 153 et 180, dont les concentrations dans les lipides sériques peuvent diminuer jusqu'à 50 % pendant la grossesse [25]. Aux États-Unis, dans le cadre de l'étude nationale nutrition et santé (National Health and Nutrition Examination Survey –Nhanes), conduite par le CDC, la comparaison des niveaux d'imprégnation par les PCB totaux mesurés chez les femmes enceintes et non-enceintes a confirmé qu'ils étaient généralement inférieurs chez les femmes enceintes [24].

Parallèlement, il existe une potentielle remobilisation des PCDD/F et PCB-DL stockés dans les tissus graisseux vers les triglycérides dont la concentration augmente fortement pendant la grossesse et pour lesquels les dioxines ont une forte affinité. Cette remobilisation entraîne une augmentation des niveaux de PCDD/F et PCB-DL dans le sérum qui, conjuguée à l'augmentation des lipides totaux, explique la relative stabilité des concentrations en PCDD/F et PCB-DL chez la femme enceinte [24].

3.6.1.4 Effets sanitaires

L'impact sur la santé humaine d'une exposition aux PCDD/F et PCB a été recherché dans différentes études épidémiologiques et a fait l'objet de revues de la littérature, notamment en France [3], au Canada [20] et aux États-Unis [26-28].

- Effets sanitaires des dioxines, furanes et PCB dioxin-like

Les mécanismes d'action des différents congénères des PCDD/F et PCB-DL sont très semblables et leurs effets sanitaires sont généralement étudiés et présentés de façon commune [3; 26; 28]. Le mode d'action de ces molécules repose principalement sur leur capacité à se lier au récepteur intracellulaire arylhydrocarbon (Ah) induisant des modifications dans la transcription des ARN messagers codant pour des enzymes impliquées dans les réponses cellulaires. Le potentiel toxique varie néanmoins en fonction du degré de chloration des congénères.

Les effets sanitaires les plus souvent rapportés dans la littérature en lien avec une exposition aux PCDD/F et PCB-DL sont [3; 26; 28]:

- des effets cancérigènes sans prédominance pour un cancer spécifique, en particulier pour des expositions professionnelles. Le 2,3,7,8-TCDD a été classée par le Circ de l'OMS comme cancérigène pour l'homme (catégorie 1) ;
- des effets dermatologiques (chloracné) en cas d'exposition aiguë ;
- des altérations transitoires des fonctions hépatiques (élévation de l'alanine aminotransférase et des gamma glutamyl transférases), en particulier chez l'enfant en cas d'exposition ponctuelle ;
- des effets sur la reproduction et le développement (augmentation du nombre d'avortements spontanés) ;
- des altérations du système endocrinien (diminution de la thyroxine T4), métabolique (augmentation du diabète de type II) et immunitaire (diminution des lymphocytes) ;
- des effets neurologiques, à la fois au niveau périphériques (faiblesse, douleurs musculaires, paresthésies) et au niveau du système nerveux central ;
- des risques de maladies cardiovasculaires et une modification des taux de lipides sanguins (cholestérol total et triglycérides augmentés) ;
- des effets respiratoires (irritation et diminution du volume expiratoire).

- Effets sanitaires des PCB-NDL

Les PCB-NDL n'ont pas le même mécanisme d'action que les PCDD/F et PCB-DL. Ces polluants se lient à d'autres récepteurs (CAR, RyR, TTR, ER) ou inhibent la synthèse des jonctions gap entre cellules. Ceci explique en partie leurs nombreux effets toxicologiques (hépatiques, thyroïdiens, neurologiques, endocriniens, immunologiques).

La détermination des effets sanitaires spécifiques des PCB-NDL a été longtemps biaisée du fait de la co-exposition à d'autres polluants, en particulier les PCDD/F. Les principaux effets toxiques décrits des PCB-NDL, à partir des données disponibles, sont [20; 27]:

- des effets cutanés (chloracné, irritations de la peau, hyperpigmentation des ongles) et oculaires (conjonctivite) observés pour une exposition à de fortes doses ;
 - des effets hépatiques (modification de taux d'enzymes hépatiques, augmentation de l'élimination urinaire des uroporphyrines, augmentation ou diminution des taux de cholestérol et de tryglicérides) ;
 - des effets sur le système endocrinien (activité œstrogénique ou antiœstrogénique, perturbation du fonctionnement de la thyroïde, dyslipidémie) et métabolique (métabolisme du glucose notamment) ;
 - des effets sur le système immunitaire (réduction de la réponse antigène-anticorps).
 - des effets sur la reproduction, en particulier chez la femme (avortement spontané, cycles menstruels irréguliers, fertilité diminuée).
- [Effets sanitaires d'une exposition prénatale et périnatale](#)

Une exposition prénatale et périnatale aux PCDD/F et PCB est susceptible d'entraîner [29-36] :

- des effets sur la croissance du fœtus et du nouveau-né (diminution du poids à la naissance, de la taille et du périmètre crânien) ;
- une altération du sex-ratio ;
- une augmentation des cardiopathies congénitales ;
- des effets sur le développement neurologique (diminution du quotient intellectuel, des capacités de mémorisation, d'apprentissage et visuelles) et psychomoteur jusqu'à l'âge de 12 ans ;
- des effets immunitaires (diminution des lymphocytes) dont les effets peuvent être critiques sur le développement du fœtus ou de l'enfant au cours du 1^{er} mois après la naissance ;
- des effets hépatiques transitoires.

Les niveaux d'imprégnation à la naissance sont donc déterminants pour les effets observés sur le développement des enfants et ce, dès les plus faibles doses d'exposition [3].

[*3.6.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques des dioxines, furanes et PCB*](#)

Parmi les 419 congénères de PCDD/F et PCB présents dans l'environnement, 35 congénères considérés comme les plus toxiques et les plus rémanents sont habituellement étudiés et dosés simultanément (7 PCDD, 10 PCDF, 12 PCB-DL et 6 PCB-NDL dits PCB « indicateurs »).

L'évaluation de l'imprégnation par les PCDD/F et PCB repose classiquement sur des mesures réalisées dans la fraction grasseuse des tissus biologiques : sérum, lait maternel, plus rarement graisse abdominale ou sous-cutanée. Les premiers dosages biologiques ont été réalisés dans le tissu adipeux. Il s'agit cependant d'un prélèvement très invasif qui a été

rarement utilisé dans les études en population générale. Le lait maternel a été souvent utilisé, notamment en France [37; 38]. En population générale, la quantification des PCDD/F et PCB dans l'organisme humain est préférentiellement réalisée dans le sérum bien qu'il soit pauvre en lipides circulants.

Une méthode alternative de dosage biologique, nommée CALUX (Chemical Activated LUciferase gene eXpression), a été développée par le Département de Toxicologie de l'Université agronomique de Wageningen aux Pays-Bas, en 1993. Cette méthode s'appuie sur la mesure de l'activité enzymatique du récepteur Ah afin d'estimer la concentration en dioxines et composés dioxin-like dans l'organisme. Elle permet ainsi d'évaluer directement la toxicité des dioxines. Les résultats sont exprimés en CALUX-TEQ/g lipides [39].

Le dosage biologique des PCDD/F et PCB traduit la charge corporelle d'un individu, c'est-à-dire la dose interne accumulée au cours des années antérieures au prélèvement. Le profil des PCDD/F et PCB (composition du mélange) dans le sérum immédiatement après une exposition, reflète les profils présents dans les sources d'exposition. Cependant, le profil des congénères est rapidement modifié (moins de 24 h) sous l'effet du métabolisme, de l'excrétion et du stockage dans les tissus adipeux. Par conséquent, dans la plupart des cas, le profil des PCDD/F et PCB mesurés chez les adultes reflète une charge corporelle d'équilibre atteinte autour de 5 demi-vies des molécules, soit environ 40 ans [3].

La variabilité intra-individuelle étant faible, le risque d'erreur de classement de la charge corporelle au niveau individuel est cependant limité et un dosage unique au cours de la grossesse est suffisant pour estimer le niveau d'imprégnation par les PCDD/F et PCB chez la femme enceinte [25], et ce malgré les modifications du métabolisme pendant cette période. Il existe une bonne corrélation entre les niveaux de PCDD/F et PCB mesurés dans le sang de la mère et le sang du cordon ; le dosage dans le sérum maternel est donc un bon estimateur de l'exposition du fœtus [40].

Ayant le même mécanisme d'action, notamment sur le récepteur Ah, la toxicité des mélanges des PCDD/F et PCB-DL est classiquement exprimée sous forme d'équivalent toxique (TEQ). Il s'agit de la somme de la concentration de chacun des congénères mesuré, multipliée par son facteur d'équivalence toxique (TEF) (cf. annexe 8). Les TEF ont été établis afin de considérer la toxicité d'un mélange complexe de molécules. Ils représentent une « efficacité toxique » définie par rapport au congénère de référence 2,3,7,8-TCDD, plus communément appelé dioxine de Seveso, considéré comme le plus toxique. Les valeurs de TEF ont été définies par l'OMS en 1998 [41] et révisées en 2005 [42], afin de considérer les connaissances les plus récentes disponibles. Ainsi, le TEQ reflète la concentration en congénère 2,3,7,8-TCDD nécessaire pour produire le même effet toxique que celui susceptible d'être induit par le congénère étudié à la dose mesurée. Ce type d'expression des résultats repose sur l'hypothèse, parfois contestée, d'additivité des doses et des effets sur l'activité du récepteur Ah. TEQ₉₈ et TEQ₂₀₀₅ sont les calculs effectués à partir des valeurs définies par l'OMS respectivement en 1998 et en 2005 (cf. annexe 8).

En 2006, sur la base des données issues de la littérature, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a considéré les deux seuils sanguins critiques suivants pour les PCDD/F et PCB-DL [43] :

- un seuil critique de 80 pg-TEQ₉₈/g lipides pour les effets de type immunotoxique et métabolique chez l'adulte ;
- un seuil critique de 50 pg-TEQ₉₈/g lipides pour les risques neurotoxiques, immunotoxiques et reprotoxiques pour une exposition prénatale.

Concernant la signification biologique des dosages sériques des PCB-NDL, il ressort qu'un lien causal entre l'imprégnation de la femme enceinte et des troubles du développement neurologique et psychomoteur de l'enfant a été mis en évidence au-delà de 900 ng de PCB totaux/g lipides. L'Anses a proposé en 2011, le seuil critique de 700 ng de PCB totaux/g lipides pour les femmes enceintes ou en âge de procréer, les femmes allaitantes et les enfants de moins de trois ans [19]. Dans ce cadre, la concentration en PCB totaux était évaluée par la somme des concentrations en PCB 138, 153 et 180 rapportées à la matière grasse (ng/g de lipides), puis multipliée par un facteur de 1,7. En 2012, la Commission allemande de biosurveillance a également proposé une valeur seuil, non ajustée sur les lipides, appliquée à la biosurveillance pour les PCB totaux dans le sérum, égale à 3,5 µg/L [44]. Cette valeur, nommée HBM-I représente pour cette commission un niveau de contrôle (cf. §1.3.2.2).

3.6.2 Résultats des analyses descriptives

3.6.2.1 Niveaux dioxines, furanes et PCB

Parmi les 441 femmes enceintes disposant de sérum pour le dosage des PCDD/F et PCB, 233 ont été exclues du fait d'anomalies de volumétrie (n= 67), d'anomalies d'hémolyse (n=161), d'anomalies d'identification (n=3), d'abandons de femmes ayant demandé la destruction rétrospective des données les concernant (une seule) et de tube cassé lors de la réalisation du dosage (un seul). Au total, 208 femmes enceintes ont fait l'objet d'un dosage de PCDD/F et de PCB. Il existait un défaut de couverture au niveau régional pour les femmes enceintes disposant de sérum en quantité suffisante pour permettre le dosage des PCDD/F et PCB. Ainsi, les résultats d'imprégnation par ces polluants présentés dans ce rapport ne sont pas pondérés.

Il existait un défaut de couverture au niveau régional pour les femmes enceintes disposant de sérum en quantité suffisante pour permettre le dosage des PCDD/F et PCB. Ainsi, les résultats d'imprégnation par ces polluants ont été étudiés à titre exploratoire et n'étaient représentatifs que des 208 femmes enceintes sélectionnées pour le dosage.

Les taux de détection et de quantification des PCDD/F et PCB étaient variables selon les congénères (taux compris entre 0 % et 100 %). Certaines séries de dosages n'ont pas été utilisées en raison de problèmes analytiques (contamination des blancs d'analyse ou contrôles qualité non quantifiés). Ceux-ci concernaient majoritairement les congénères présents de façon ubiquitaire dans l'air intérieur, notamment le PCB 28 [45]. Ceci explique la variation des effectifs respectifs de sujets disponibles pour chaque congénère, et l'absence de résultats pour les PCB 28, PCB 123 et PCB 189.

La distribution (pourcentage de quantification, moyenne géométrique et percentiles) des différents congénères de PCDD/F et PCB mesurés dans le sérum maternel est présentée dans le tableau 30. Les distributions détaillées par classe d'âges et par congénère sont présentées en annexe 9. Les congénères pour lesquels les résultats n'ont pas été validés ou pour lesquels le taux de censure était important (taux de quantification inférieur à 60 %) ne sont pas présentés dans cette annexe.

I TABLEAU 30 I

Distribution des concentrations sériques en PCDD/F et PCB chez les femmes enceintes sélectionnées pour le dosage dans le volet périnatal (résultats non pondérés)

Famille / Congénère	n	%>LOQ	MG	IC95% MG	P25	P50	P75	P95
Dioxines (pg/g de lipides)								
OCDD	208	100	77,66	[72,72 ; 83,01]	57,17	74,36	97,60	204,61
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 - HpCDD	208	100	7,98	[7,35 ; 8,61]	5,18	7,48	10,80	20,48
1, 2, 3, 6, 7, 8 - HxCDD	208	98,6	4,65	[4,35 ; 4,97]	3,38	4,79	6,42	10,7
1, 2, 3, 7, 8 - PCDD	197	66	1,60	[1,51 ; 1,70]	<LOQ	1,69	2,01	3,01
1, 2, 3, 7, 8, 9 - HxCDD	138	13	NC*	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2,20
1, 2, 3, 4, 7, 8 - HxCDD	187	8	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,97
2, 3, 7, 8 - TCDD	207	3,9	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Furanes (pg/g de lipides)								
2, 3, 4, 7, 8 - PCDF	208	99,5	3,40	[3,21 ; 3,61]	2,69	3,34	4,46	6,79
1, 2, 3, 6, 7, 8 - HxCDF	208	87,5	1,50	[1,43 ; 1,57]	1,24	1,45	1,84	2,64
1, 2, 3, 4, 7, 8 - HxCDF	208	79,3	1,39	[1,33 ; 1,45]	1,12	1,36	1,73	2,42
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 HpCDF	120	22,5	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4,14
2, 3, 4, 6, 7, 8 HxCDF	198	3,5	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ
2, 3, 7, 8 TCDF	207	1	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1, 2, 3, 7, 8 PCDF	207	1	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
OCDF	207	0,5	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1, 2, 3, 7, 8, 9 HxCDF	207	0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9 HpCDF	207	0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
PCB-DL (ng/g de lipides)								
PCB 77	207	8,20	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,02
PCB 81	208	0,0	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
PCB 105	208	100	1,04	[0,96 ; 1,12]	0,70	1,02	1,46	3,01
PCB 114	207	98,1	0,21	[0,19 ; 0,22]	0,15	0,20	0,29	0,54
PCB 118	208	100	4,80	[4,46 ; 5,15]	3,41	4,87	6,33	11,84
PCB 123†	-	-	-	-	-	-	-	-
PCB 126	52	83,2	0,02	[0,02 ; 0,02]	0,01	0,02	0,03	0,04
PCB 156	206	100	1,98	[1,83 ; 2,16]	1,36	2,01	3,04	5,02
PCB 157	208	98,9	0,32	[0,29 ; 0,35]	0,22	0,31	0,48	0,78
PCB 167	208	100	0,60	[0,56 ; 0,65]	0,41	0,61	0,84	1,54
PCB 169	208	47,6	NC	NC	<LOQ	<LOQ	0,02	0,03
PCB 189†	-	-	-	-	-	-	-	-
PCB-NDL (ng/g de lipides)								
PCB 28†	208	-	-	-	-	-	-	-
PCB 52	208	100	0,14	[0,12 ; 0,15]	0,10	0,13	0,17	0,27
PCB 101	208	99,5	0,20	[0,19 ; 0,22]	0,13	0,20	0,27	0,65
PCB 138	206	100	11,13	[10,33 ; 11,94]	7,54	11,13	15,61	27,25
PCB 153	50	100	21,45	[19,72 ; 23,11]	14,04	21,63	31,36	53,98
PCB 180	208	100	15,69	[14,21 ; 17,07]	9,89	16,11	25,46	42,68

*NC : non calculé en raison de taux de quantification trop faible (< 60 %) ; † résultat non validé en raison d'une contamination des blancs

Les statistiques descriptives des principaux indices de l'imprégnation totale par les PCDD/F et PCB ont été calculées ; elles concernent :

- la somme des PCDD, PCDF et PCB-DL exprimée en pg/g de lipides puis estimée en équivalent toxique (TEQ) afin d'exprimer la toxicité du mélange de dioxines selon les nomenclatures OMS de 1998 et 2005. Les estimations en TEQ ont été calculées en sommant les teneurs individuelles validées, rapportées à la matière grasse et pondérées par le facteur d'équivalence toxique correspondant (TEF), défini par l'OMS en 1998 et 2005 (cf. annexe 8) ;
- la somme des PCB-NDL exprimée en pg/g de lipides ;

- la somme de tous les PCB (DL et NDL) évaluée par la somme des concentrations en PCB 138, 153 et 180 rapportées à la matière grasse (ng/g de lipides), puis multipliée par un facteur de 1,7. Ce facteur d'équivalence est celui qui a été développé dans l'étude slovaque PCB-Risk⁷² et retenu par l'Anses pour la proposition de seuils sanitaires [19]. Sa valeur et sa validité ont été vérifiées par l'Anses sur 83 sujets pour lesquels l'ensemble des 209 congénères ont été mesurés [10].

Les sommes ont été calculées à partir des teneurs individuelles validées de chacun des congénères (à l'exception des PCB 28, 123 et 189), en excluant les sujets pour lesquels un ou plusieurs résultats de dosage n'étaient pas validés, ce qui explique la diminution des effectifs pour lesquels ces sommes ont pu être calculées.

I TABLEAU 31 I

Distributions des principaux indicateurs de l'imprégnation sériques par les PCDD/F/F et PCB chez les femmes enceintes sélectionnées pour le dosage dans le volet périnatal (résultats non pondérés)

Biomarqueurs	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P95
ΣPCDD (pg/g lip)	128	99,5	[91,7 ; 108,4]	57,8	75,2	92,6	120,2	232,8
PCDD (pg-TEQ ₉₈ /g lip)	128	3,3	[3,1 ; 3,5]	1,9	2,6	3,4	4,1	5,7
PCDD (pg-TEQ ₂₀₀₅ /g lip)	128	3,3	[3,1 ; 3,5]	1,9	2,6	3,4	4,1	5,7
ΣPCDF (pg/g lip)	118	14,0	[13,4 ; 14,6]	10,5	11,6	14,1	16,0	20,5
PCDF (pg-TEQ ₉₈ /g lip)	118	2,2	[2,1 ; 2,4]	1,3	1,8	2,2	2,8	4,2
PCDF (pg-TEQ ₂₀₀₅ /g lip)	118	1,5	[1,4 ; 1,6]	0,9	1,3	1,5	1,9	2,8
ΣPCDD/F (pg/g lip)	78	114,8	[105,3 ; 126,7]	74,0	88,7	106,3	135,5	237,4
PCDD/F (pg-TEQ ₉₈ /g lip)	78	5,5	[5,1 ; 5,9]	3,5	4,4	5,4	6,9	9,9
PCDD/F (pg-TEQ ₂₀₀₅ /g lip)	78	4,8	[4,5 ; 5,2]	3,0	3,8	4,7	6,0	8,2
ΣPCB-DL (ng/g lip)	188	9,3	[8,6 ; 9,93]	5,1	6,6	9,4	12,4	21,6
PCB-DL (pg-TEQ ₉₈ /g lip)	188	4,0	[3,7 ; 4,19]	2,2	3,0	3,9	5,3	8,5
PCB-DL (pg-TEQ ₂₀₀₅ /g lip)	188	2,5	[2,4 ; 2,69]	1,4	1,9	2,5	3,3	5,3
ΣPCDD/F + PCB-DL (ng/g lip)	78	9,1	[8,3 ; 10,0]	5,4	6,6	9,4	10,9	20,4
(pg-TEQ ₉₈ /g lip)	78	9,5	[8,7 ; 10,2]	5,9	7,4	9,3	11,6	17,2
(pg-TEQ ₂₀₀₅ /g lip)	78	7,4	[6,8 ; 8,0]	4,6	5,7	7,2	8,9	13,7
ΣPCB-NDL (ng/g lip)	50	51,0	[41,6 ; 61,2]	19,8	33,4	47,6	83,7	136,3
ΣPCB totaux (ng/g lip)*	208	82,5	[76,4 ; 88,5]	40,1	54,0	84,8	122,4	209,7
ΣPCB totaux (ng/L)	208	810,8	[746,3 ; 872,1]	352,9	527,5	847,3	1 294,1	2 628,2

* Σ(PCB 138, 153,180)*1,7

La moyenne géométrique de la concentration sérique totale de PCDD/F et PCB-DL observée chez les 78 femmes enceintes pour lesquelles ce paramètre a pu être calculé, était égale à 9,12 ng/g de lipides (soit 9,45 pg-TEQ₉₈/g de lipides). Le 95^e percentile était égal à 20,4 ng/g de lipides (soit 17,2 pg-TEQ₉₈/g de lipides). La moyenne géométrique de la concentration sérique de PCB totaux était égale à 82,5 ng/g de lipides. Le 95^e percentile était égal à 210 ng/g de lipides. Les statistiques descriptives des sommes de PCDD, PCDF, PCB-DL et PCB-NDL chez les 208 femmes enceintes de l'étude sont résumées dans le tableau 31.

Compte tenu de leurs TEF, les principaux contributeurs de la toxicité liée à l'exposition aux PCDD/F et PCB-DL étaient les congénères 2,3,4,7,8-PCDF (32 %), 1,2,3,7,8-PCDD (31 %), 1,2,3,6,7,8-HxCDD (9 %), 1,2,3,6,7,8-HxCDF et 1,2,3,4,7,8-HxCDF en proportion équivalente (3 %). Les PCB 138, PCB 153 et PCB 180 représentaient 75 % des PCB-NDL quantifiés.

⁷² PCB Risk Fifth Framework Program - Evaluating human health risk from low-dose and long-term PCB exposure - Final report. Commission européenne (2004).

3.6.2.2 Niveaux élevés

L'analyse des caractéristiques des femmes enceintes les plus exposées est réalisée uniquement à des fins d'illustration et de discussion des potentielles sources d'exposition susceptibles d'être à l'origine de surexpositions. Cette analyse n'a pas pour objectif de donner une interprétation individuelle des niveaux d'imprégnation élevés, et ne se substitue pas à l'analyse multivariée des facteurs déterminants les niveaux d'imprégnation.

Divers facteurs sont susceptibles d'affecter les niveaux d'imprégnation par les PCDD/F et PCB et doivent être pris en compte pour expliquer les valeurs élevées observées chez les individus : l'âge, l'adiposité et la modification éventuelle de la masse corporelle au cours des mois précédents le prélèvement, le nombre d'allaitements antérieurs et leur durée pour les femmes concernées.

- PCDD/F et PCB-DL

Dans le volet périnatal, aucune des 78 femmes enceintes pour lesquelles la concentration totale en PCDD/F et PCB-DL a pu être calculée ne dépassait le seuil critique de 50 pg-TEQ₉₈/g lipides, retenu par l'Anses pour les risques neurotoxiques, immunotoxiques et reprotoxiques lors d'une exposition prénatale.

Le 75^e percentile de la distribution de la concentration totale en PCDD/F et PCB-DL était égal à 11,6 pg-TEQ₉₈/g de lipides. Parmi les 20 femmes enceintes dépassant cette valeur, plusieurs facteurs de risque connus dans la littérature ont été identifiés, tels que des consommations élevées de coquillages et crustacés, de poissons et de beurre. Par ailleurs, 40 % des femmes les plus imprégnées avaient perdu du poids dans l'année précédant la grossesse, contre 21 % chez les autres femmes de l'échantillon. L'âge moyen des femmes les plus imprégnées par les PCDD/F et PCB-DL était plus élevé que celui des autres femmes (33 ans contre 29,3 ans), et en conséquence, le taux de primiparité était plus faible (37 % contre 47 %) et le taux d'allaitement antérieur plus élevé (44 % contre 30 %).

- PCB totaux

Dans le volet périnatal, aucune des 208 femmes enceintes sélectionnées pour le dosage des PCB ne dépassait le seuil critique de 700 ng/g lipides proposé par l'Anses pour l'imprégnation des femmes enceintes par les PCB totaux.

Deux femmes présentaient cependant des niveaux d'imprégnation en PCB totaux non ajustés sur les lipides (3,81 µg/L et 3,66 µg/L) qui dépassaient le seuil HBM-I proposé par la Commission allemande de biosurveillance pour les enfants et les femmes en âge de procréer (3,5 µg/L). La valeur HBM-I représente pour la Commission allemande la concentration biologique en dessous de laquelle (selon les connaissances actuelles), il n'y a aucun risque d'effets défavorables sur la santé et, par conséquent, aucun besoin d'action. Pour des concentrations en PCB totaux supérieures au HBM-1, la commission allemande recommande la vérification du résultat du dosage et s'il est confirmé, d'entreprendre une démarche visant à identifier les sources potentielles d'exposition, de les éliminer ou de les réduire. La commission allemande recommande que la valeur HBM-1 soit considérée comme un niveau de contrôle, plutôt que comme un seuil sanitaire. Ce niveau de contrôle, établi pour les femmes en âge de procréer sur la base d'un résultat de dosage non ajusté sur les lipides, doit cependant être interprété avec beaucoup de précautions pour la population spécifique des femmes enceintes. En effet, des évolutions importantes des concentrations en lipides sont susceptibles de se produire pendant la grossesse et d'avoir un impact sur les résultats de dosage des PCB non ajustés sur les lipides. Aussi, devant cette situation, aucun retour vers les femmes concernées n'a été effectué par l'UM Elfe.

Le 75^e percentile de la distribution de la concentration en PCB totaux était égal à 122 ng/g de lipides. Parmi les 52 femmes dépassant cette valeur, les mêmes facteurs de risque connus dans la littérature et identifiés pour l'exposition aux PCDD/F et PCB-DL ont été retrouvés (consommation de coquillages et crustacés, de poissons, de beurre et perte de poids au cours de l'année précédant la grossesse). Les femmes les plus imprégnées avaient également un âge moyen plus élevé que celui des autres femmes de l'échantillon (33,6 ans contre 28,2 ans) ; 42 % d'entre elles avaient plus de 35 ans, contre 8 % pour les autres femmes. Le taux de primiparité était donc également plus faible chez les femmes les plus imprégnées (33 % contre 51 %) et le taux d'allaitement antérieur plus élevé (40 % contre 28 %) ; facteurs qui contribuent à une diminution des niveaux d'imprégnation par les PCB. Enfin, les niveaux élevés d'imprégnation par les PCDD/F et PCB-DL et NDL étaient fortement corrélés puisque plus de 60 % des femmes présentant des concentrations en PCDD/F et PCB-DL supérieures au 75^e percentile avaient également des concentrations en PCB totaux supérieures au 75^e percentile.

[3.6.2.3 Niveaux d'imprégnation par les dioxines, furanes et PCB mesurés dans les études antérieures](#)

Il existe plusieurs études, en France et à l'étranger, relatives à l'imprégnation par les PCDD/F et PCB des femmes enceintes ou en âge de procréer. Cependant, les modifications successives dans le choix de la matrice analysée (sérum, lait maternel, sang du cordon), des familles et congénères dosés et dans l'expression des résultats (ajusté ou non sur les lipides, calculés selon différentes nomenclatures) rendent difficiles les comparaisons entre les études. Aussi, dans la suite du document des facteurs de conversion ont été appliqués afin de faciliter la comparaison de ces résultats, y compris pour prendre en compte des matrices de dosage différentes. Les niveaux d'imprégnation par les PCDD/F et PCB-DL seront présentés en pg-TEQ₉₈/g de lipides, sur la base de dosages réalisés sur le sérum. Les niveaux d'imprégnation par les PCB seront présentés en PCB totaux, somme des concentrations en PCB 138, 153 et 180 rapportées à la matière grasse (ng/g de lipides), puis multipliée par un facteur de 1,7, sur la base de dosages réalisés sur le sérum. Les facteurs utilisés et les calculs réalisés sont présentés en annexes 11 et 12 [46-51]. Ainsi, compte tenu des différences entre les études et du caractère exploratoire des résultats du volet périnatal pour les PCDD/F et PCB, la comparaison avec les résultats des études antérieures a été réalisée uniquement à titre indicatif.

[a. Niveaux d'imprégnation par les PCDD/F et PCB-DL mesurés chez les femmes enceintes ou en âge de procréer](#)

En l'absence de modification importante des concentrations sériques en PCDD/F et PCB-DL chez la femme enceintes [24], les études conduites à la fois auprès de femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer ont été considérées pour la comparaison des résultats du volet périnatal avec ceux des études antérieures. L'âge moyen des femmes incluses dans les études a été considéré afin de tenir compte du caractère cumulatif de la charge corporelle en PCDD/F et PCB-DL.

Il existe de grandes différences entre les études disponibles notamment dans le choix de la matrice de dosage et dans l'expression des résultats. Aussi, pour faciliter la comparaison des résultats, le choix a été fait de présenter les niveaux d'imprégnation par les PCDD/F et PCB-DL en pg-TEQ₉₈/g de lipides, sur la base de dosages réalisés sur le sérum. Pour cela des facteurs de conversion ont été appliqués sur la base des données disponibles dans la littérature [46-51]. Les calculs de conversion sont présentés en annexe 10.

[- En France](#)

En France, quatre études antérieures ont permis d'estimer les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes ou en âge de procréer par les PCDD/F et PCB-DL. L'ensemble de ces résultats est synthétisé dans le tableau 32.

- En 2000, une étude conjointe de Santé publique France et du Centre Rhône-Alpes d'Épidémiologie et de Prévention Sanitaire (Careps) et coordonnée par l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (Ademe), a produit les premiers niveaux d'imprégnation par les PCDD/F dans le lait maternel [37]. Cette étude a été menée auprès de 244 femmes primipares faisant dons de lait à un lactarium français, au cours du deuxième mois d'allaitement. La moyenne géométrique du niveau d'imprégnation par les PCDD/F mesuré dans le lait maternel était de 18,81 pg-TEQ₉₈/g lipides, soit une concentration sérique équivalente de 23,5 pg-TEQ₉₈/g lipides (cf. calculs en annexe 10).
- L'étude dioxines conduite par Santé publique France et l'Afssa en 2005, est venue compléter ces premiers résultats en fournissant des données d'imprégnation dans le sérum pour la population générale adulte [12; 52]. La concentration sérique moyenne de PCDD/F estimée auprès des 566 femmes de l'étude, âgées de 30 à 65 ans, était de 15,5 pg-TEQ₉₈/g lipides [52]. La concentration sérique moyenne de la somme des PCDD/F et PCB-DL pour le même échantillon, était égale à 30,8 pg-TEQ₉₈/g lipides.
- En 2007, l'étude pilote du volet périnatal a permis d'actualiser les données d'imprégnation des mères allaitantes, en mesurant les PCDD/F et PCB dans le lait maternel de 44 mères résidant en Ile-de-France et en région Rhône-Alpes [38; 53]. Les femmes de ce sous-échantillon étaient âgées de 24 à 41 ans (âge médian : 32 ans) et 25 % étaient primipares. La moyenne géométrique du niveau d'imprégnation par les PCDD/F dans le lait maternel était égale à 11,36 pg-TEQ₉₈/g lipides, soit une concentration sérique équivalente de 13,5 pg-TEQ₉₈/g lipides. La concentration moyenne de la somme des PCDD/F et PCB-DL dans le lait était égale à 24,29 pg-TEQ₉₈/g lipides, soit une concentration sérique équivalente de 25 pg-TEQ₉₈/g lipides.
- Une étude conjointe de Santé publique France et de l'Anses conduite entre 2009 et 2010, a permis d'estimer les niveaux d'imprégnation par les PCDD/F et PCB des femmes en âges de procréer (18-44 ans) au sein de foyers de pêcheurs amateurs en eau douce [10]. La concentration sérique moyenne de PCDD/F des femmes en âge de procréer de cette étude (n=79) était égale à 8,3 pg-TEQ₂₀₀₅/g lipides, soit 9,76 pg-TEQ₉₈/g lipides. La concentration sérique moyenne de la somme des PCDD/F et PCB-DL était quant à elle égale à 13 pg-TEQ₂₀₀₅/g lipides, soit 17,6 pg-TEQ₉₈/g lipides.

- À l'étranger

Plusieurs études en Europe et aux États-Unis ont mesuré les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes ou en âge de procréer par les PCDD/F et PCB-DL. Ces résultats sont synthétisés dans le tableau 32.

En Allemagne, dans le cadre de la cohorte mère-enfant de Duisburg conduite entre 2000 et 2003, la concentration médiane en PCDD/F et PCB-DL mesurée dans le sérum de 169 femmes enceintes, était égale à 26,4 pg-TEQ₉₈/g lipides [54]. A la même période, en Belgique, une première étude conduite dans les Flandres auprès de 871 femmes enceintes (Flemish Environment and Health Survey – FLEHS), a montré un niveau d'imprégnation égale à 22 pg-CALUX-TEQ/g de lipides dans le sang du cordon, soit un niveau équivalent dans le sérum à 26,3 pg-TEQ₉₈/g lipides [55] (cf. calculs en annexe). Une seconde étude conduite également dans les Flandres entre 2009 et 2010, a montré une diminution du niveau de l'imprégnation des femmes allaitantes, puisque la concentration moyenne en PCDD/F et PCB-DL mesurés

dans le lait maternel était égale à 12,1 pg-CALUX-TEQ/g de lipides, soit un niveau équivalent dans le sérum à 10,7 pg-TEQ₉₈/g lipides [56]. Au Danemark, entre 2007 et 2008, la concentration moyenne mesurée dans le sérum prélevé chez les mères au moment de l'accouchement était égale à 37 pg-CALUX-TEQ/g de lipides, soit 26,3 pg-TEQ₉₈/g lipides (n = 98) [57]. En Grèce et en Espagne, une étude conjointe basée sur les résultats des cohortes mère-enfant RHEA en Crète et Hospital del Mar (HMAR) à Barcelone, a estimé la concentration moyenne en PCDD/F et PCB-DL dans le sérum maternel à 52,3 pg-CALUX-TEQ/g de lipides, soit 37,1 pg-TEQ₉₈/g lipides [58]. Les prélèvements étaient réalisés au moment de l'accouchement et concernaient 237 femmes enceintes.

Aux États-Unis, une étude comparative des niveaux d'imprégnation par les PCDD/F et PCB-DL, mesurés chez les femmes enceintes et non enceintes, incluses dans l'enquête Nhanes depuis 1999, a mis en évidence une concentration moyenne égale à 40,1 pg-TEQ₉₈/g lipides chez les femmes enceintes (n = 203) [24]. Dans cette étude, seuls quelques congénères présentaient un taux de quantification suffisant pour estimer la moyenne géométrique (OCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD, 1,2,3,7,8,9-HxCDD, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF, PCB 126 et PCB 169). Afin de calculer les sommes des congénères de PCDD, PCDF et PCB-DL, les données censurées ont été remplacées par la valeur de la LOD associée au congénère divisée par la racine de 2, comme cela a été appliqué par le CDC dans de précédentes études [59].

Au Canada, des niveaux d'imprégnation par les PCDD/F et PCB-DL bien inférieurs aux études antérieures ont été observés. La concentration moyenne mesurée auprès de 150 femmes enceintes au cours du 2^e trimestre de grossesse, était égale à 0,34 pg-CALUX-TEQ/g de lipides, soit 0,24 pg-TEQ₉₈/g lipides [60].

Les niveaux d'imprégnation par les PCDD/F et PCB-DL observés dans le cadre du volet périnatal étaient donc inférieurs à ceux retrouvés dans les études antérieures conduites à l'étranger, sauf au Canada. Comme évoqué précédemment, ces niveaux étaient néanmoins cohérents avec la tendance à la diminution de l'imprégnation constatée en Europe au cours des vingt dernières années. En Allemagne, une diminution des concentrations sériques en PCDD/F de près de 50 % entre 1989 et 1998 a été mise en évidence [61].

I TABLEAU 32 I

Niveaux d'imprégnation (réels ou estimés) en PCDD/F et PCB-DL observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes ou en âge de procréer (en pg-TEQ98/g lip)

Pays/ étude	Année	Population	n	Age moyen (ans)	Matrice	MG (pg-TEQ98/g lip) dans le sérum
PCDD/F						
Volet périnatal	2011	Femmes enceintes	78	29,6	Sérum	MG = 5,5
France [37]	1998-1999	Femmes allaitantes	244	27	Lait maternel	MG* = 23,5
France [12; 52]	2005	Femmes (30-65 ans)	556	-	Sérum	MG = 15,5
France [38]	2007	Femmes allaitantes	44	32	Lait maternel	MG* = 13,5
France [10]	2009-2010	Femmes (18-44 ans) foyers de pêcheurs	79	-	Sérum	MG* = 9,8
Allemagne [54]	2000-2003	Femmes enceintes (32 ^{ème} semaine)	169	32	Sérum	Med = 15,3
Belgique [56]	2009-2010	Femmes allaitantes	84	29,6	Lait maternel	MG* = 9,6
États-Unis [24]	1999-2002	Femmes enceintes (3 ^{ème} trimestre)	203	ND†	Sérum	MG* = 28,1
PCB-DL						
Volet périnatal	2011	Femmes enceintes	78	29,6	Sérum	MG = 4,0
France [12; 52]	2005	Femmes (30-65 ans)	556	-	Sérum	MG = 15,3
France [38]	2007	Femmes allaitantes	44	32	Lait maternel	MG* = 11,5
France [10]	2009-2010	Femmes (18-44 ans) foyers de pêcheurs	79	-	Sérum	MG* = 7,9
Allemagne [54]	2000-2003	Femmes enceintes (32 ^{ème} semaine)	169	32	Sérum	Med* = 10,8
Belgique [56]	2009-2010	Femmes allaitantes	84	29,6	Lait maternel	MG* = 1,1
Danemark [57]	2011	Mères (31-52 ans)	143	33	Sérum	MG = 2,2
États-Unis [24]	1999-2002	Femmes enceintes (3 ^{ème} trimestre)	203	ND†	Sérum	MG* = 12,0
PCDDF + PCB-DL						
Volet périnatal	2011	Femmes enceintes	78	29,6	Sérum	MG = 9,5
France [12; 52]	2005	Femmes (30-65 ans)	556	-	Sérum	MG = 30,8
France [38]	2007	Femmes allaitantes	44	32	Lait maternel	MG* = 25,0
France [10]	2009-2010	Femmes (18-44 ans) foyers de pêcheurs	79	-	Sérum	MG* = 17,6
Allemagne [54]	2000-2003	Femmes enceintes (32 ^{ème} semaine)	169	32	Sérum	Med = 26,4
Belgique [55]	2002-2003	Femmes enceinte à l'accouchement	871	29,6	Sang du cordon	MG* = 26,9
Danemark [57]	2007-2008	Femmes enceintes à l'accouchement	98	33	Sérum	MG* = 26,3
Grèce / Espagne [58]	2007-2010	Femmes enceintes à l'accouchement	237	29,8	Sérum	MG* = 37,1
Belgique [56]	2009-2010	Femmes allaitantes	84	28,5	Lait maternel	MG* = 10,7
États-Unis [24]	1999-2002	Femmes enceintes (3 ^{ème} trimestre)	203	ND†	Sérum	MG* = 40,1
Canada [60]	2002-2003	Femmes enceintes (2 ^{ème} trimestre)	150	38	Sérum	MG* = 0,2

MG=moyenne géométrique ; Med= médiane ; * estimation d'après les calculs détaillés en annexe 10 ; † ND= non disponible

b. Niveaux d'imprégnation par les PCB totaux chez les femmes enceintes

Compte tenu des modifications potentiellement importantes des concentrations sériques en PCB totaux chez la femme enceintes [24], seules les études conduites auprès des femmes enceintes ont été considérées pour la comparaison des résultats du volet périnatal avec ceux des études antérieures. De plus, l'âge moyen des femmes incluses dans les études a été considéré afin de tenir compte du caractère cumulatif de la charge corporelle en PCB totaux.

Il existe de grandes différences entre les études disponibles notamment dans le choix de la matrice de dosage et dans l'expression des résultats. Aussi, pour faciliter la comparaison des résultats, le choix a été fait de présenter les niveaux d'imprégnation en PCB totaux, somme des concentrations en PCB 138, 153 et 180 rapportées à la matière grasse (ng/g de lipides), puis multipliée par un facteur de 1,7, sur la base de dosages réalisés sur le sérum. Pour cela des facteurs de conversion ont été appliqués sur la base des données disponibles dans la littérature [46-51]. Les calculs de conversion sont présentés en annexe 11.

- En France

En France, deux études antérieures ont permis d'estimer les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les PCB-NDL, en particulier par les PCB 138, 153 et 180. Les dosages ayant été réalisés dans le sang du cordon et le lait maternel dans ces deux études, les résultats ont été convertis afin de présenter les niveaux sériques équivalents. Les calculs et les résultats détaillés sont donnés en annexe 11. Les résultats en PCB totaux, estimés à partir de la somme des concentrations en PCB 138, 153 et 180 rapportées à la matière grasse (ng/g de lipides), puis multipliée par un facteur de 1,7, ont ensuite été calculés et sont présentés dans le tableau 33.

- Dans l'étude Pelagie (Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance), conduite entre 2002 et 2006 auprès de 349 femmes enceintes résidant en région Bretagne, la concentration en PCB totaux⁷³, mesurée dans le sang du cordon, était égale à 91,6 ng/g de lipides [62], soit une concentration moyenne ? sérique en PCB totaux⁷⁴ équivalente de 155 ng/g de lipides.
- Dans l'étude pilote du volet périnatal conduite en 2007 auprès de 44 mères résidant en Ile-de-France et en région Rhône-Alpes, la concentration moyenne en PCB totaux⁷⁵, mesurée dans le lait maternel, était égale à 176 ng/g de lipides [38], soit une concentration sérique en PCB totaux équivalente de 226 ng/g de lipides. Le niveau observé dans l'étude pilote était plus élevé que ceux retrouvés dans le volet périnatal et l'étude Pelagie. Cette différence pourrait en partie s'expliquer par l'âge des mères incluses dans l'étude pilote qui était en moyenne plus élevé que dans les deux autres études (âge moyen égal à 32 ans dans l'étude pilote contre 29 ans dans les deux autres études).

Deux autres études ont permis d'estimer les niveaux d'imprégnation par les PCB-NDL de la population générale française, notamment chez les femmes en âges de procréer : l'étude nationale nutrition santé (ENNS), conduite en 2007, la concentration sérique moyenne en PCB totaux mesurée chez les femmes en âges de procréer était égale à 353 ng/g de lipides par Santé publique France [63] et l'étude conjointe de Santé publique France et de l'Anses conduite entre 2009 et 2010 auprès de foyers de pêcheurs amateurs en eau douce [10]. Compte tenu des modifications des concentrations en PCB dans le sérum au cours de la grossesse, ces études sont présentées uniquement à titre indicatif et n'ont pas été prises en compte dans les comparaisons nationales.

⁷³ PCB totaux estimé par la somme des congénères 118, 138, 153, 170, 180, 183, 187, 194 et 203

⁷⁴ Σ (PCB 138, 153, 180)*1,7

⁷⁵ PCB totaux estimé par la somme des congénères 28, 52, 101, 138, 153, 180

- À l'étranger

Plusieurs études en Europe et aux États-Unis ont mesuré les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les PCB-NDL, en particulier les PCB 138, PCB 153 et PCB 180. Les résultats des niveaux d'imprégnation par les PCB 138, 153 et 180 et en PCB totaux, estimés à partir de la somme des concentrations en PCB 138, 153 et 180 multipliée par un facteur de 1,7, sont présentés dans le tableau 33.

En Suède, une première étude conduite à Uppsala, entre 1996 et 1999, auprès de 323 femmes enceintes primipares, a permis de mesurer les niveaux d'imprégnation par les PCB 138, PCB 153 et PCB 180 dans le sérum maternel prélevé en fin de grossesse. Les concentrations moyennes observées étaient respectivement égales à 29 ng/g de lipides, 59 ng/g de lipides et 38 ng/g de lipides, soit une concentration en PCB totaux égale à 214 ng/g de lipides [64]. En Allemagne, dans le cadre de la cohorte de Duisburg conduite entre 2000 et 2003, les niveaux d'imprégnation en PCB 138, PCB 153 et PCB 180 mesurés dans le sérum maternel de 169 femmes enceintes étaient respectivement de 33 ng/g de lipides, 60 ng/g de lipides et 58 ng/g de lipides, soit une concentration en PCB totaux de 257 ng/g de lipides [54]. En Belgique, dans le cadre de l'étude FLEHS (Flemish Environment and Health Survey), les niveaux d'imprégnation par les PCB 138, PCB 153 et PCB 180, mesurés dans le sang du cordon de 1 054 mères, étaient respectivement de 21,3 ng/g de lipides, 37,7 ng/g de lipides et 26 ng/g de lipides [55]. Afin de faciliter la comparaison, ces résultats ont été convertis en concentration équivalente mesurée dans le sérum maternel ; la concentration en PCB totaux était alors de 196 ng/g de lipides. En Espagne, dans la cadre de la cohorte Inma (Infancia y Medio Ambiente), l'analyse conduite auprès de 2 150 femmes enceintes a rapporté des niveaux d'imprégnation en PCB 138, PCB 153 et PCB 180 dans le sérum maternel respectivement de 22,8 ng/g de lipides, 38,8 ng/g de lipides et 27,9 ng/g de lipides, soit une concentration en PCB totaux égale à 152 ng/g de lipides [65; 66].

Aux États-Unis, trois études ont permis d'estimer les niveaux d'imprégnation par les PCB entre 1999 et 2012. Les deux premières études ont consisté en des ré-analyses des données d'imprégnation produites dans le cadre de Nhanes respectivement entre 1999 et 2002 puis entre 2003 et 2004, afin d'estimer les niveaux d'imprégnation par les PCB spécifiquement des femmes enceintes incluses dans l'étude (n=179 pour la 1^{ère} réanalyse et n=75 pour la 2^{ème}) [24; 67]. Les concentrations en PCB totaux mesurées dans le sérum dans ces deux études étaient respectivement de 50,8 et 35,8 ng/g de lipides. Une dernière étude conduite à San Francisco entre 2011 et 2012, auprès d'un échantillon de 36 femmes enceintes a mesuré des concentrations en PCB 138, PCB 153 et PCB 180 dans le sérum maternel respectivement égales à 2,17 ng/g de lipides, 3,53 ng/g de lipides et 2,02 ng/g de lipides, soit une concentration en PCB totaux de 13,1 ng/g de lipides [68]. Au Canada, une étude conduite entre 2005 et 2007 auprès de 122 femmes enceintes, a rapporté des niveaux de concentrations en PCB 138, PCB 153 et PCB 180 mesurées dans le plasma, de 4 ng/g de lipides, 6,3 ng/g de lipides et 3,9 ng/g de lipides, soit une concentration en PCB totaux de 24,1 ng/g de lipides [69]. Les résultats de dosage dans le plasma et le sérum étant équivalents, ces résultats ont été utilisés pour la comparaison avec les concentrations sériques mesurées dans le volet périnatal.

Les résultats d'imprégnation par les PCB 138, PCB 153 et PCB 180 observés dans le volet périnatal étaient donc inférieurs à ceux mesurés dans les études européennes antérieures mais supérieurs à ceux mesurés aux États-Unis et au Canada. Cette observation doit être considérée avec précaution compte-tenu de l'absence de représentativité, au niveau national, de ces études. Les niveaux d'imprégnation du volet périnatal étaient néanmoins cohérents avec la tendance à la diminution de l'imprégnation par les PCB en Europe et avec les précédentes observations faites en France qui avaient montré des concentrations sériques en PCB dans la population générale française cinq fois plus élevées que celle de la population générale américaine [63]. A titre indicatif, d'autres études conduites à l'étranger ont mesuré l'imprégnation de mères allaitantes et de femmes en âge de procréer (Democophes, 2011

[70] ; cohorte Moba (Norwegian Mother and Child Cohort Study) [71] ; Nhanes, 2013 [72]). Compte tenu des modifications des concentrations sériques en PCB totaux au cours de la grossesse, ces études n'ont pas été considérées pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal.

I Tableau 33 I

Niveaux d'imprégnation (réels ou estimés) en PCB 138, 153, 180 et PCB totaux observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes ou allaitantes (en ng/g de lipides)

Pays	Année	Population	n	Âge moy. (ans)	Matrice	MG (en ng/g lip)	%> LOQ (LOQ)
PCB 138							
Volet périnatal	2011	Femmes enceintes à l'accouchement	208	29,6	Sérum	MG = 11,1	100 % (0,1 ng/g)
France [62]	2002-2006	Femmes enceintes à l'accouchement (Bretagne)	349	29	Sang du cordon	MG* = 23,5	100 % (10 ng/L)
France [38]	2007	Femmes allaitantes (93, Rhône-Alpes)	44	32	Lait maternel	MG* = 27,7	100 % (1 ng/g)
Suède [64]	1996-1999	Femmes enceintes primipares (34 ^e SG [†])	323	28	Sérum	MG = 29,0	ND [‡] (2-4 ng/g)
Allemagne [54]	2000-2003	Femmes enceintes (32 ^e semaine)	169	32	Sérum	Med = 33,0	ND (ND)
Belgique [55]	2002-2003	Femmes enceinte à l'accouchement	1 054	29,6	Sang du cordon	MG* = 21,4	71 % (20 ng/L)
Espagne [65: 66]	2003-2008	Femmes enceintes (1 ^{er} trimestre)	2 150	31,1	Sérum	MG = 22,8	86 % (71 ng/L)
États-Unis [24]	1999-2002	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	147-179	ND	Sérum	MG = 9,8	100 % (0,4 ng/g)
États-Unis [67]	2003-2004	Femmes enceintes	75	27	Sérum	MG = 7,7	100 % (0,4 ng/g)
Canada [69]	2005-2007	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	122	29,6	Plasma	MG = 4,0	100 % (1,3 ng/g)
États-Unis [68]	2011-2012	Femmes enceintes (2 ^e trimestre)	36	24,9	Sérum	MG = 2,2	100 % (0,8 ng/L)
PCB 153							
Volet périnatal	2011	Femmes enceintes à l'accouchement	208	29,6	Sérum	MG = 21,4	100 % (0,1 ng/g)
France [62]	2002-2006	Femmes enceintes à l'accouchement (Bretagne)	349	29	Sang du cordon	MG* = 40,0	100 % (10 ng/L)
France [38]	2007	Femmes allaitantes 93, Rhône-Alpes	44	32	Lait maternel	MG* = 59,1	100 % (1,2 ng/g)
France [10]	2009-2010	Femmes (18-44 ans) foyers pêcheurs	79	-	Sérum	MG = 57,4	ND (4 pg/g)
Suède [64]	1996-1999	Femmes enceintes primipares (34 ^e SG [†])	323	28	Sérum	MG = 59,0	ND (2-4 ng/g)
Allemagne [54]	2000-2003	Femmes enceintes (32 ^e semaines)	169	32	Sérum	Med = 60,0	ND (ND)
Belgique [55]	2002-2003	Femmes enceinte à l'accouchement	1 065	29,6	Sang du cordon	MG* = 49,9	81 % (20 ng/g)
Espagne [65: 66]	2003-2008	Femmes enceintes (1 ^{er} trimestre)	2 150	31,1	Sérum	MG = 38,8	98 % (71 ng/g)
États-Unis [24]	1999-2002	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	147-179	ND	Sérum	MG = 13,1	100 % (1,1 ng/g)
États-Unis [67]	2003-2004	Femmes enceintes	75	27	Sérum	MG = 8,74	100 % (1,1 ng/g)
Canada [69]	2005-2007	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	122	29,6	Plasma	MG = 6,30	100 % (1,3 ng/g)
États-Unis [68]	2011-2012	Femmes enceintes (2 ^e trimestre)	36	24,9	Sérum	MG = 3,5	100 % (0,8 ng/L)

* MG estimé, voir calculs en annexe 11 ; † ND = non disponible ; ‡ SG = semaine gestationnelle

I TABLEAU 33 (SUITE) I

Niveaux d'imprégnation (réels ou estimés) en PCB 138, 153, 180 et PCB totaux observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes ou allaitantes (en ng/g de lipides)

Pays/ étude	Année	Population	n	Âge moy. (ans)	Matrice	MG (en ng/g lip)	%> LOQ (LOQ)
PCB 180							
Volet périnatal	2011	Femmes enceintes à l'accouchement	208	29,6	Sérum	MG = 15,7	100 % (0,2 ng/g)
France [62]	2002-2006	Femmes enceintes à l'accouchement (Bretagne)	349	29	Sang du cordon	MG* = 28,0	100 % (10 ng/L)
France [38]	2007	Femmes allaitantes (93, Rhône-Alpes)	44	32	Lait maternel	MG* = 46,2	100 % (0,2 ng/g)
Suède [64]	1996-1999	Femmes enceintes primipares (34 ^e SG [†])	323	28	Sérum	MG = 38,0	ND (2-4 ng/g)
Allemagne [54]	2000-2003	Femmes enceintes (32 ^e semaines)	169	32	Sérum	Med = 58,0	ND (ND)
Belgique [55]	2002-2003	Femmes enceinte à l'accouchement	1 071	29,6	Sang du cordon	MG = 37,0	75 % (20 ng/L)
Espagne [65; 66]	2003-2008	Femmes enceintes (1 ^{er} trimestre)	2 150	31,1	Sérum	MG = 27,9	91 % (71 ng/L)
États-Unis [24]	1999-2002	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	147-179	ND	Sérum	MG = 7,0	100 % (0,4 ng/g)
États-Unis [67]	2003-2004	Femmes enceintes	75	27	Sérum	MG = 4,6	100 % (0,4 ng/g)
Canada [69]	2005-2007	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	122	29,6	Plasma	MG = 3,9	91 % (1,3 ng/g)
États-Unis [68]	2011-2012	Femmes enceintes (2 ^e trimestre)	36	24,9	Sérum	MG = 2,0	86 % (0,9 ng/L)
PCB Totaux : somme (PCB 138, 153, 180)*1,7							
Volet périnatal	2011	Femmes enceintes à l'accouchement	208	29,6	Sérum	MG = 82,5	-
France [62]	2002-2006	Femmes enceintes à l'accouchement (Bretagne)	349	29	Sang du cordon	MG* = 155	-
France [38]	2007	Femmes allaitantes 93, Rhône-Alpes	44	32	Lait maternel	MG* = 226	-
Suède [64]	1996-1999	Femmes enceintes primipares (34 ^e SG [†])	323	28	Sérum	MG = 214	-
Allemagne [54]	2000-2003	Femmes enceintes (32 ^e semaines)	169	32	Sérum	Med = 257	-
Belgique [55]	2002-2003	Femmes enceinte à l'accouchement	1 047	29,6	Sang du cordon	MG = 196	-
Espagne [65; 66]	2003-2008	Femmes enceintes (1 ^{er} trimestre)	2 150	31,1	Sérum	MG = 152	-
États-Unis [24]	1999-2002	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	147-179	ND	Sérum	MG = 50,8	-
États-Unis [67]	2003-2004	Femmes enceintes	75	27	Sérum	MG = 35,8	-
Canada [69]	2005-2007	Femmes enceintes (3 ^e trimestre)	122	29,6	Plasma	MG = 24,1	-
États-Unis [68]	2011-2012	Femmes enceintes (2 ^e trimestre)	36	24,9	Sérum	MG = 13,1	-

* MG=moyenne géométrique estimée, voir calculs en annexe 11 ; † ND = non disponible ; ‡ SG = semaine gestationnelle ; Med= médiane

3.6.3 Discussion

Le profil qualitatif et quantitatif de la distribution des congénères des PCDD et PCDF mesurés dans le cadre du volet périnatal était identique à celui observé dans les études françaises antérieures, et ce quelle que soit la matrice biologique analysée. Ce profil est cohérent avec le niveau de métabolisation des congénères qui dépend de leur degré de chloration et de la position des atomes de chlore substitués (OCDD > 1,2,3,4,6,7,8-hepta-CDD > 1,2,3,6,7,8-hexa-CDD pour les dioxines et 2,3,4,7,8-PeCDF > congénères hexa- et hepta-CDF > congénères tetra-CDF). Les niveaux d'imprégnation par les PCDD/F et PCB-DL observés dans le cadre du volet périnatal étaient inférieurs à ceux mesurés dans les études françaises antérieures et à l'étranger, sauf au Canada. Bien que la comparaison entre les études ait été faite de façon exploratoire, les résultats du volet périnatal semblaient néanmoins s'inscrire dans la tendance à la diminution de l'imprégnation constatée en Europe au cours des vingt dernières années, depuis la mise en place de normes d'émission strictes. En France, une diminution de l'imprégnation avait déjà été mise en évidence dans le lait maternel, avec une diminution des concentrations en PCDD/F et PCB de 40 % entre 1998 et 2007 [37; 38]. En Allemagne, une diminution des concentrations sériques en PCDD/F de près de 50 % entre 1989 et 1998 a été mise en évidence [61].

Le profil qualitatif et quantitatif de la distribution des congénères de PCB-NDL mesurés dans le cadre du volet périnatal était identique à celui observé dans les études françaises antérieures, puisque les PCB indicateurs majoritaires étaient les PCB 153, 180 et 138. Les niveaux d'imprégnation par les PCB totaux observés dans le volet périnatal étaient inférieurs à ceux mesurés chez les femmes enceintes dans les études françaises antérieures et européennes, mais supérieurs à ceux mesurés aux États-Unis et au Canada. Malgré le caractère exploratoire des résultats du volet périnatal, ceux-ci semblaient néanmoins cohérents avec la tendance à la diminution de l'imprégnation par les PCB en Europe et avec les précédentes observations faites en France qui avaient montré des concentrations sériques en PCB dans la population générale française cinq fois plus élevées que celle de la population générale américaine [63]. Cette différence s'explique sans doute par des réglementations différentes (interdiction des PCB en 1977 en Amérique du Nord et en 1987 en France) et par des comportements alimentaires différents (consommation de poisson plus élevée en France qu'aux États-Unis) [73].

3.6.4 Conclusion

Le volet périnatal a permis d'estimer l'imprégnation sérique par les dioxines, furanes, PCB chez un sous-échantillon de 208 femmes enceintes incluses dans la cohorte Elfe. En raison d'un défaut de couverture au niveau régional, ces 208 femmes enceintes n'étaient pas représentatives des femmes enceintes ayant accouché en France continentale en 2011.

La totalité des 208 femmes enceintes présentait un niveau de concentration quantifiable pour au moins un congénère de dioxines, furanes et PCB. La moyenne géométrique de la concentration sérique totale de PCDD/F et PCB-DL était de 9,12 ng/g de lipides. Le 95^{ème} percentile de la distribution était égal à 20,4 ng/g de lipides. Ces niveaux, inférieurs à ceux observés précédemment en France et à l'étranger semblaient s'inscrire dans la tendance à la diminution de l'imprégnation constatée depuis la mise en place de normes d'émission strictes. La moyenne géométrique de la concentration sérique de PCB totaux était de 82,5 ng/g de lipides. Le 95^e percentile de la distribution était égal à 209,7 ng/g de lipides. Ces niveaux étaient inférieurs à ceux mesurés dans les études françaises et européennes antérieures mais supérieurs à ceux mesurés aux États-Unis et au Canada. Cette différence pourrait s'expliquer par des réglementations et comportements alimentaires différents. L'analyse de la portée de cette observation doit tenir compte des différences méthodologiques liées notamment à la mesure quantitative des PCDD/F et PCB (matrice de dosage, expression des résultats, etc.) ainsi que de la non-représentativité des résultats produits dans le volet périnatal.

Aucune des femmes enceintes incluses dans le volet périnatal et pour lesquelles la concentration totale en PCDD/F et PCB ont pu être calculée, ne dépassait les seuils critiques proposés par l'Anses pour les femmes enceintes (50 pg-TEQ98/g lipides pour les PCDD/F et PCB-DL, et 700 ng/g lipides pour les PCB totaux).

Références bibliographiques

1. Secretariat of the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants United Nations Environment Programme Chemicals International Environment House. Ridding the world of POPs : a guide to Stockholm convention on persistent organic pollutants. Genève: United Nations Environment Programme, 2005.
2. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Dioxines, furanes et PCB de type dioxine : Evaluation de l'exposition de la population française. 2005.
3. Inserm. Dioxines dans l'environnement : Quels risques pour la santé? Paris: Les éditions Inserm 2000 2-85598-784-9.
4. Ineris. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Dioxines. 2005.
5. Institut de veille sanitaire. Dioxines et usines d'incinération d'ordures ménagères (UIOM) - Questions-réponses2006.
6. Ineris. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Polychlorobiphényles. 2005.
7. Ministère de l'écologie et du développement durable, Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie. Plan national de décontamination et d'élimination des appareils contenant des PCB et PCT. 2003.
8. Anses. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), Tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-oestrogènes. Maisons-Alfort: 2011.
9. EFSA. Scientific Report of EFSA: Update of the monitoring of levels of dioxins and PCBs in food and feed. EFSA Journal. 2012;10(7):2832-914.
10. Anses, Institut de veille sanitaire. Étude d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce. 2011 978-2-11-129277-2.
11. Eskenazi B, Warner M, Marks AR, Samuels S, Needham L, Brambilla P, et al. Serum dioxin concentrations and time to pregnancy. Epidemiology. 2010;21(2):224-31.
12. Institut de veille sanitaire. Étude d'imprégnation par les dioxines des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères - Rapport d'étude. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2009 978-2-11-098350-3.
13. INRS. Biphényles chlorés - Fiche toxicologique FT 194. 2007 978-2-7389-1465-1.
14. INRS. Dioxines et furanes. Les points sur les connaissances. ED 5024. 2004.
15. Ando Y, Kawahara H, Takashima S, Kadono T, Maeda K, Takeshita K, et al. The developmental changes of the extracerebral space seen on ultrasonography in neonates and infants. BrainDev. 1986;8(6):580-2.

16. Porpora MG, Lucchini R, Abballe A, Ingelido AM, Valentini S, Fuggetta E, et al. Placental transfer of persistent organic pollutants: a preliminary study on mother-newborn pairs. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(2):699-711.
17. Halldorsson TI, Thorsdottir I, Meltzer HM, Nielsen F, Olsen SF. Linking exposure to polychlorinated biphenyls with fatty fish consumption and reduced fetal growth among Danish pregnant women: a cause for concern? *Am J Epidemiol*. 2008;168(8):958-65.
18. Papadopoulou E, Kogevinas M, Botsivali M, Pedersen M, Besselink H, Mendez MA, et al. Maternal diet, prenatal exposure to dioxin-like compounds and birth outcomes in a European prospective mother-child study (NewGeneris). *Sci Total Environ*. 2014;484:121-8.
19. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Saisine n°2011-SA-0118. Avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation des résultats de l'étude nationale Anes/InVS d'imprégnation aux PCB des consommateurs de poissons d'eau douce. 2011.
20. INSPQ. Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels. Réévaluation des risques toxicologiques des biphényles polychlorés. 2006.
21. Abraham K, Hille A, Ende M, Helge H. Intake and fecal excretion of PCDDs, PCDFs, HCB and PCBs (138, 153, 180) in a breast-fed and a formula-fed infant. *Chemosphere*. 1994;29(9-11):2279-86.
22. WHO. Safety evaluation of certain food additives and contaminants polychlorinated-dibenzo dioxins, polychlorinated-dibenzo furans, and coplanar polychlorinated-biphenyls. Geneva: 2002.
23. Abraham K, Papke O, Gross A, Kordonouri O, Wiegand S, Wahn U, et al. Time course of PCDD/PCDF/PCB concentrations in breast-feeding mothers and their infants. *Chemosphere*. 1998;37(9-12):1731-41.
24. Wang RY, Jain RB, Wolkin AF, Rubin CH, Needham LL. Serum concentrations of selected persistent organic pollutants in a sample of pregnant females and changes in their concentrations during gestation. *Environ Health Perspect*. 2009;117(8):1244-9.
25. Glynn A, Larsdotter M, Aune M, Darnerud PO, Bjerselius R, Bergman A. Changes in serum concentrations of polychlorinated biphenyls (PCBs), hydroxylated PCB metabolites and pentachlorophenol during pregnancy. *Chemosphere*. 2011;83(2):144-51.
26. ATSDR. Addendum to the toxicological profile for chlorinated dibenzo-p-dioxins. 2012.
27. ATSDR. Addendum to the toxicological profile for polychlorinated biphenyls. 2011.
28. ATSDR. Toxicological profile for chlorinated dibenzo-p-dioxins. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry 1998.
29. Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, Ballester F, Bloemen K, de BM, et al. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. *Environ Health Perspect*. 2012;120(2):162-70.

30. Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Guo X. Maternal levels of polychlorinated biphenyls in relation to preterm and small-for-gestational-age birth. *Epidemiology*. 2005;16(5):641-7.
31. Longnecker MP, Klebanoff MA, Zhou H, Brock JW. Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. *Lancet*. 2001;358(9276):110-4.
32. Rylander L, Stromberg U, Dyremark E, Ostman C, Nilsson-Ehle P, Hagmar L. Polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to low birth weight. *AmJ Epidemiol*. 1998;147(5):493-502.
33. Ten Tusscher GW, Koppe JG. Perinatal dioxin exposure and later effects--a review. *Chemosphere*. 2004;54(9):1329-36.
34. Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, et al. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet*. 2001;358(9293):1602-7.
35. Wolff MS, Engel S, Berkowitz G, Teitelbaum S, Siskind J, Barr DB, et al. Prenatal pesticide and PCB exposures and birth outcomes. *PediatrRes*. 2007;61(2):243-50.
36. Verner MA, McDougall R, Glynn A, Andersen ME, Clewell HJ, III, Longnecker MP. Is the relationship between prenatal exposure to PCB-153 and decreased birth weight attributable to pharmacokinetics? *Environ Health Perspect*. 2013;121(10):1219-24.
37. Frery N, Deloraine A, Zeghnoun A, Rouviere F, Cordier S, Bard D. Étude sur les dioxines et les furanes dans le lait maternel en France. Saint-Maurice Institut de veille sanitaire, 2000.
38. Vandentorren S, Guldner L, Oleko A, Bidondo ML, Saoudi A, Fillol C, et al. Dosage des biomarqueurs en maternité dans le cadre de l'enquête pilote Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance), octobre 2007. France: Production scientifique InVS, 2013 978-2-11-131139-8.
39. Bovee TF, Hoogenboom LA, Hamers AR, Traag WA, Zuidema T, Aarts JM, et al. Validation and use of the CALUX-bioassay for the determination of dioxins and PCBs in bovine milk. *Food Addit Contam*. 1998;15(8):863-75.
40. Abballe A, Guarino M, Taggi F, Traina ME, Urbani E, Valentini S, et al. Maternal blood levels of persistent organic pollutants can be used to estimate in utero exposure. *AnnIstSuperSanita*. 2008;44(3):281-91.
41. Van den Berg M, Birnbaum L, Bosveld AT, Brunstrom B, Cook P, Feeley M, et al. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect*. 1998;106(12):775-92.
42. Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, De VM, Farland W, Feeley M, et al. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *ToxicolSci*. 2006;93(2):223-41.
43. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Saisine n°2006-SA-0287. Avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'imprégnation corporelle

en dioxines des forts consommateurs de produits animaux d'origine locale dans le cadre de l'étude InVS-Afssa de novembre 2006. Maisons-Alfort: 2006.

44. Knut R, Martin K, Wilhelm M, editors. Derivation of a health based guidance value for PCB in human blood samples. International Society for Environmental Epidemiology - Basel 2013; 2013.
45. Raffy G, Mercier F, Chavin D, Glorennec P, Blanchard O, Bonvallot N, et al. Programme d'étude et de recherche de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur - Mesure de contamination de l'air et des poussières au sol dans les écoles par les composés organiques semi-volatils. 2011.
46. Covaci A, Jorens P, Jacquemyn Y, Schepens P. Distribution of PCBs and organochlorine pesticides in umbilical cord and maternal serum. *Sci Total Environ.* 2002;298(1-3):45-53.
47. Hong B, Garabrant D, Hedgeman E, Demond A, Gillespie B, Chen Q, et al. Impact of WHO 2005 revised toxic equivalency factors for dioxins on the TEQs in serum, household dust and soil. *Chemosphere.* 2009;76(6):727-33.
48. Koppen G, Covaci A, Van CR, Schepens P, Winneke G, Nelen V, et al. Comparison of CALUX-TEQ values with PCB and PCDD/F measurements in human serum of the Flanders Environmental and Health Study (FLEHS). *ToxicolLett.* 2001;123(1):59-67.
49. Mannetje A, Coakley J, Mueller JF, Harden F, Toms LM, Douwes J. Partitioning of persistent organic pollutants (POPs) between human serum and breast milk: a literature review. *Chemosphere.* 2012;89(8):911-8.
50. Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jorgensen PJ, Nielsen F, Patterson DG, Jr., et al. Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues. *Environ Sci Technol.* 2011;45(3):1121-6.
51. Wittsiepe J, Furst P, Wilhelm M. The 2005 World Health Organization re-evaluation of TEFs for dioxins and dioxin-like compounds--what are the consequences for German human background levels? *Int J Hyg Environ Health.* 2007;210(3-4):335-9.
52. Fréry N, Zeghnoun A, Sarter H, Volatier JL, Falq G, Pascal M, et al. Confounding factors influencing serum dioxin concentrations in the French dioxin and incinerators study. *Organohalogen Compounds.* 2007;69:1013-6.
53. Focant JF, Frery N, Bidondo ML, Eppe G, Scholl G, Saoudi A, et al. Levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated biphenyls in human milk from different regions of France. *Sci Total Environ.* 2013;452-453:155-62.
54. Wittsiepe J, Furst P, Schrey P, Lemm F, Kraft M, Eberwein G, et al. PCDD/F and dioxin-like PCB in human blood and milk from German mothers. *Chemosphere.* 2007;67(9):S286-S94.
55. Koppen G, Den HE, Nelen V, Van De Mieroop E, Bruckers L, Bilau M, et al. Organochlorine and heavy metals in newborns: results from the Flemish Environment and Health Survey (FLEHS 2002-2006). *Environ Int.* 2009;35(7):1015-22.
56. Croes K, Colles A, Koppen G, De GS, Vandermarken T, Govarts E, et al. Determination of PCDD/Fs, PBDD/Fs and dioxin-like PCBs in human milk from mothers residing in the

- rural areas in Flanders, using the CALUX bioassay and GC-HRMS. *Talanta*. 2013;113:99-105.
57. Pedersen M, Halldorsson TI, Mathiesen L, Mose T, Brouwer A, Hedegaard M, et al. Dioxin-like exposures and effects on estrogenic and androgenic exposures and micronuclei frequency in mother-newborn pairs. *Environ Int*. 2010;36(4):344-51.
 58. Vafeiadi M, Agramunt S, Papadopoulou E, Besselink H, Mathianaki K, Karakosta P, et al. In utero exposure to dioxins and dioxin-like compounds and anogenital distance in newborns and infants. *Environ Health Perspect*. 2013;121(1):125-30.
 59. Needham LL, Barr DB, Caudill SP, Pirkle JL, Turner WE, Osterloh J, et al. Concentrations of environmental chemicals associated with neurodevelopmental effects in U.S. population. *Neurotoxicology*. 2005;26(4):531-45.
 60. Foster WG, Holloway AC, Hughes CL, Jr. Dioxin-like activity and maternal thyroid hormone levels in second trimester maternal serum. *Am J ObstetGynecol*. 2005;193(6):1900-7.
 61. Wittsiepe J, Schrey P, Ewers U, Selenka F, Wilhelm M. Decrease of PCDD/F levels in human blood from Germany over the past ten years (1989-1998). *Chemosphere*. 2000;40(9-11):1103-9.
 62. Chevrier C, Warembourg C, Gaudreau E, Monfort C, Le BA, Guldner L, et al. Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, seafood consumption, and time-to-pregnancy. *Epidemiology*. 2013;24(2):251-60.
 63. Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Bidondo ML. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2. Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice: 2013.
 64. Glynn A, Aune M, Darnerud PO, Cnattingius S, Bjerselius R, Becker W, et al. Determinants of serum concentrations of organochlorine compounds in Swedish pregnant women: a cross-sectional study. *Environ Health*. 2007;6:2.
 65. Ibarluzea J, Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Marina LS, Basterrechea M, Lertxundi A, et al. Sociodemographic, reproductive and dietary predictors of organochlorine compounds levels in pregnant women in Spain. *Chemosphere*. 2011;82(1):114-20.
 66. Valvi D, Mendez MA, Ballester F, Ibarluzea J, Goni F, Grimalt JO, et al., editors. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and early postnatal growth: prospective evidence from spanish INMA - Birth Cohorts 2013.
 67. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2011;119(6):878-85.
 68. Zota AR, Linderholm L, Park JS, Petreas M, Guo T, Privalsky ML, et al. Temporal comparison of PBDEs, OH-PBDEs, PCBs, and OH-PCBs in the serum of second trimester pregnant women recruited from San Francisco General Hospital, California. *Environ Sci Technol*. 2013;47(20):11776-84.
 69. Foster WG, Cheung AP, Davis K, Graves G, Jarrell J, LeBlanc A, et al. Circulating metals and persistent organic pollutant concentrations in Canadian and non-Canadian born primiparous women from five Canadian centres: results of a pilot biomonitoring study. *Sci Total Environ*. 2012;435-436:326-36.

70. Morck TA, Erdmann SE, Long M, Mathiesen L, Nielsen F, Siersma VD, et al. PCB concentrations and dioxin-like activity in blood samples from Danish school children and their mothers living in urban and rural areas. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(1):134-44.
71. Polder A, Skaare JU, Skjerve E, Loken KB, Eggesbo M. Levels of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast milk (2002-2006), and factors that may predict the level of contamination. *Sci Total Environ*. 2009;407(16):4584-90.
72. Thompson MR, Boekelheide K. Multiple environmental chemical exposures to lead, mercury and polychlorinated biphenyls among childbearing-aged women (NHANES 1999-2004): Body burden and risk factors. *Environ Res*. 2013;121:23-30.
73. Tard A, Gallotti S, Leblanc JC, Volatier JL. Dioxins, furans and dioxin-like PCBs: occurrence in food and dietary intake in France. *Food Addit Contam*. 2007;24(9):1007-17.

3.7 Retardateurs de flamme bromés

L'exposition *in utero* aux retardateurs de flamme bromés (RFB) est susceptible d'entraîner des effets néfastes pour l'enfant à naître (effets sur la croissance et le développement neuro-comportemental) [1]. Aussi, la connaissance des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes en France par ces polluants est une information d'intérêt. Le suivi de l'évolution temporelle de ces niveaux en France est également nécessaire car elle permet d'évaluer l'efficacité des politiques publiques de réduction des expositions à ces composés.

Dans le cadre du volet périnatal, les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes aux RFB ont été mesurés auprès d'un sous-échantillon de 277 femmes enceintes incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe, en 2011, en France continentale. Ces mesures ont été réalisées dans le sérum de la mère, prélevé au moment de l'accouchement. Au vu du nombre de sujets pour lesquels les RFB ont été dosés et de la non-représentativité de l'échantillon, les résultats d'imprégnation par ces polluants ont été étudiés à titre exploratoire et les déterminants de l'imprégnation n'ont pas été recherchés.

3.7.1 Généralités sur les retardateurs de flammes bromés

3.7.1.1 Utilisations et réglementations

Les RFB sont des Polluants organiques persistants (POP) tels que définis par le Programme des nations unies pour l'environnement (PNUE) et la convention de Stockholm et font donc l'objet d'une attention particulière en vue de protéger la santé humaine et l'environnement.

Les RFB sont des composés organobromés utilisés depuis les années 1970 afin de bloquer ou ralentir l'inflammation des matières combustibles en cas d'incendie. Ils peuvent être incorporés dans une large gamme de biens de consommation, tels que les appareils électroniques (téléviseurs, ordinateurs), les textiles (vêtements, rideaux), les voitures (sièges, plastiques), les meubles (mousses, capitonnages) et les matériaux de construction (résines, câbles), à des teneurs comprises entre 5 % et 30 % en masse [2-4].

Il existe quatre principales catégories de RFB :

- les polybromodiphényl éthers (PBDE) sont des éthers aromatiques bicycliques, utilisés dans les plastiques, les textiles, les mousses en polyuréthane, les moulages et les circuits électroniques. Il existe 209 congénères dont le nom, tri-, tetra-, penta-, hexa-, hepta-, octa-, nona- et deca-BDE (bromodiphényl éthers), dépend du nombre d'atomes de brome dont la position sur le cycle est indiquée conformément à la nomenclature internationale, par les chiffres situés en première partie du nom.
- le 1,2,5,6,9,10 hexabromocyclododécane (HBCD) est principalement utilisé dans l'isolation thermique des bâtiments. Il s'agit d'un mélange constitué en majorité de trois diastéréoisomères, l'alpha-, le bêta- et le gamma-HBCD dont les propriétés physico-chimiques sont proches des dioxines.
- les polybromobiphényles (PBB) sont des dérivés bromés du biphényle dont les propriétés physico-chimiques sont très proches de celles des polychlorobiphényles (PCB). Ils sont principalement utilisés dans les appareils ménagers, les textiles, les mousses et les plastiques.
- le tétrabromobisphénol A (TBBPA) est un composé utilisé en tant que réactif dans les thermoplastiques (principalement dans les téléviseurs et les cartes de circuits imprimées). Il a quant à lui une structure chimique proche du BPA.

En Europe, au cours des années 1970 à 1990, la production de RFB représentait plusieurs milliers de tonnes par an (entre 7 000 et 11 000 tonnes de PBDE produits par an entre 1986 et 1989) [3]. Cependant, en raison de la mise en évidence de mécanismes d'action proches de polluants connus et préoccupants pour l'environnement et la santé humaine tels que les dioxines et les PCB, l'Union européenne (UE) a adopté une législation visant à réduire ou à arrêter la vente et l'utilisation de certains RFB.

Ainsi, dès 1983, la directive 76/769/CEE⁷⁶ concernant la commercialisation et l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses interdit l'utilisation de PBB dans les textiles en contact avec la peau. Les PBB ne sont plus produits depuis 2000. La directive 2003/11/CE⁷⁷, modifiant la directive 76/769/CEE, interdit l'utilisation de deux mélanges commerciaux de PBDE, à savoir le Penta-BDE et Octa-BDE, à des concentrations supérieures à 0,1 % en masse. À partir de juillet 2006, conformément à la directive 2002/95/CE⁷⁸, tous les nouveaux équipements électriques et électroniques ne peuvent plus contenir des PBB et des PBDE quelle que soit leur concentration. Enfin, en juillet 2008, le Déca-BDE, mélange contenant principalement du BDE-209, qui était initialement exempté de limitations a également été interdit par la Cour de justice européenne⁷⁹.

3.7.1.2 Exposition de la population

À l'exception du TBBPA utilisé comme réactif, les RFB (PBDE, PBB et HBCD), sont des additifs qui ne sont pas liés aux polymères par des liaisons chimiques covalentes et peuvent par conséquent facilement migrer des produits dans lesquels ils sont utilisés vers l'environnement. Ce relargage a lieu tout au long du cycle de vie des matériaux traités, en particulier lorsque ceux-ci sont chauffés, au moment de leur fabrication, de leur utilisation et de leur traitement en fin de vie (incinération) [2-4]. Dans l'environnement, les congénères fortement bromés (deca-BDE) peuvent se décomposer en congénères plus faiblement bromés (nona- et octa- BDE) et en polybromo-dibenzo furanes (PBDF) par dégradation physique, notamment sous l'influence des rayonnements UV [5]. Le caractère semi-volatil des RFB favorise leur émission dans l'air (phase gazeuse et particulaire) et leur transport sur de grandes distances. Ces polluants ont ainsi progressivement contaminé l'environnement de façon ubiquitaire et se retrouvent dans la chaîne alimentaire.

- Les expositions alimentaires

L'alimentation constitue la principale voie d'exposition de la population générale aux RFB, à l'exception du congénère 209 des PBDE [6;7]. Compte tenu de leur caractère lipophile et de leur stabilité chimique, les PBDE, PBB et HBCD se stockent dans les tissus graisseux des animaux et s'accumulent tout au long de la chaîne alimentaire. Les aliments les plus fortement contaminés sont ainsi les produits d'origine animale riches en lipides, en particulier le beurre, les poissons gras, les mollusques et crustacés et les charcuteries [8].

D'après l'étude EAT 2 conduite par l'Anses en 2011, chez les adultes, l'exposition alimentaire aux PBDE (sauf BDE 209) est principalement liée à la consommation de poisson (plus de 33 % de l'exposition) [8]. En incluant le congénère BDE 209, les plus forts contributeurs de l'exposition alimentaire aux PBDE sont les entremets et crèmes dessert (15 %), les poissons (17 %) et les produits ultra frais laitiers (11 %). L'exposition alimentaire aux PBB est principalement attribuée à la consommation de poissons (80 %), du fait notamment de teneurs nulles retrouvées dans les autres groupes d'aliments. Enfin, les principaux contributeurs de l'exposition alimentaire aux HBCD sont les charcuteries (27 %), la viande (21 %) et les poissons (14 %).

⁷⁶ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:31976L0769>

⁷⁷ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX:32003L0011>

⁷⁸ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32002L0095:FR:HTML>

⁷⁹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2008:116:0002:0003:FR:PDF>

- [L'air intérieur et les poussières domestiques](#)

La présence dans l'air intérieur et les poussières domestiques de RFB volatilisés à partir des produits et matériaux dans lesquels ils sont utilisés, constitue également une voie d'exposition via l'inhalation ou l'ingestion involontaire [6]. Les concentrations de PBDE dans l'air intérieur semblent néanmoins faibles, ces substances étant rarement mesurées à des niveaux quantifiables (BDE-99 et BDE-100), voire jamais quantifiées (BDE-85 et BDE-119) [9]. Selon les résultats préliminaires obtenus dans le cadre du projet Ecos-PER⁸⁰, conduit en France entre 2010 et 2011, le principal congénère retrouvé dans l'air intérieur et les poussières serait le BDE 209, ce qui serait cohérent avec son usage majoritaire dans l'industrie [10]. Les HBCD présents dans les matériaux de construction, en particulier le polystyrène expansé, se retrouvent également largement dans l'air intérieur et les poussières [4].

Les concentrations en RFB mesurées dans l'air intérieur sont généralement plus élevées que celles retrouvées dans l'air extérieur, ce qui suppose une source d'émission à l'intérieur du logement [11]. Il reste cependant difficile d'associer les concentrations en RFB mesurées dans l'air intérieur et les poussières avec les caractéristiques du logement ou la présence de produits susceptibles de contenir ces substances [12].

Les concentrations en RFB mesurées dans l'air intérieur et les poussières des espaces confinés, tels que les voitures ou les cabines d'avion, sont généralement plus élevées que celles mesurées dans les logements [12;13]. Cette différence pourrait s'expliquer par la présence dans ces espaces de nombreux équipements contenant des RFB (plastiques et textiles) et qui sont de potentiels émetteurs de poussières.

- [Les contacts avec les produits manufacturés](#)

Peu étudié, le contact direct avec les produits manufacturés (jouets, ordinateurs, vêtements, etc.) dans lesquels les RFB sont utilisés, peut constituer une source d'exposition via l'absorption cutanée et l'ingestion involontaire de particules contaminées. Cette voie d'exposition concerne essentiellement le BDE 209, présent notamment dans les ordinateurs, et les HBCD largement utilisés dans les textiles. L'utilisation des HBCD dans les textiles a cependant diminué de 80 % depuis 2008 [4].

- [Les expositions environnementales](#)

S'adsorbant facilement aux particules du sol, les RFB peuvent être retrouvées à des concentrations élevées à proximité d'usine de production ou après épandage de boues de station d'épuration [2]. La présence de RFB dans les sols peut être une source de contamination des végétaux cultivés, en particulier les légumes racines. L'importance de cette voie d'exposition n'a cependant pas été évaluée.

- [Les expositions professionnelles](#)

Des expositions professionnelles peuvent également avoir lieu, notamment dans les usines de démantèlement d'équipements informatiques, de recyclage ou d'incinération [14].

- [La grossesse et l'allaitement](#)

Il existe une exposition prénatale aux RFB via le transfert placentaire de ces polluants présents chez la femme enceinte. La vitesse de transfert des RFB dépend de leur degré de bromation, ainsi les BDE 47 et BDE 99 traversent plus facilement la barrière placentaire que le BDE 209

⁸⁰ Exposition aux composés organiques semi-volatils présents dans l'air et dans les poussières, à l'intérieur de 30 logements français. Projet conduit par l'EHESP et l'OQAI et financé par l'Anses. Résultats en cours de publication.

[15]. Les RFB s'accumulent ensuite dans le placenta et les liquides amniotiques dans lesquels ils sont retrouvés à des niveaux comparables à ceux mesurés dans le lait maternel ou le sérum [16;17]. Les niveaux mesurés dans les tissus placentaires sont cependant plus élevés pour les PBDE les plus bromés (BDE 209), ce qui laisse supposer l'absence de métabolisation de ces congénères par le fœtus [16].

L'exposition prénatale aux RFB se poursuit à la naissance à travers l'ingestion de lait maternel qui apparaît comme la principale source d'exposition des nourrissons aux RFB lipophiles [6]. En effet, ces substances s'accumulent et se stockent dans les graisses puis sont mobilisées et excrétées dans le lait maternel. L'allaitement maternel reste néanmoins recommandé (par rapport à des enfants recevant des laits infantiles de substitution) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) au vu des avantages notamment nutritionnels et immunologiques qu'il apporte à l'enfant pendant les premiers mois de la vie.

3.7.1.3 Devenir dans l'organisme

L'absorption, la distribution et le métabolisme des RFB ont été peu étudiés et seules des données animales, principalement chez les rats, sont actuellement disponibles.

a. Absorption et distribution

Le taux d'absorption des RFB dépend de la voie d'exposition, de la famille de RFB et du degré de bromation des congénères. Le comportement du BDE 209 se distingue ainsi largement des autres congénères de PBDE.

Lors d'une exposition alimentaire, l'absorption des RFB ingérés est quasiment complète (comprise entre 70 % et 95 %) [2-4;7]. Elle est cependant plus faible pour le BDE 209 puisque le taux d'absorption digestive estimé chez le rat est compris entre 10 et 26 % [18]. Une fois absorbés, les RFB se distribuent dans l'ensemble de l'organisme, en particulier dans le foie, les glandes surrénales, les muscles, le sang et s'accumulent ensuite dans les tissus adipeux [2-4;7]. Le BDE 209 se distribue quant à lui majoritairement dans les glandes surrénales et le foie mais semble se stocker faiblement dans les tissus adipeux, malgré son caractère lipophile [18]. Aucune étude expérimentale n'a permis d'estimer chez l'homme ou l'animal le taux d'absorption des RFB par voie respiratoire ou cutanée.

Une fois dans l'organisme, les RFB sont métabolisés au niveau du foie par des réactions de débromation et d'hydroxylation, catalysées par des mono-oxygénases à cytochrome P450 [2-4;7]. La cinétique et le taux de métabolisation est variable selon les molécules. Les congénères les moins bromés sont généralement plus rapidement et mieux métabolisés, à l'exception du BDE 153 [3].

b. Élimination

Les études conduites chez le rat ont montré qu'après administration orale, les principales voies d'élimination des RFB absorbés et métabolisés par l'organisme sont fécale, biliaire et dans une moindre mesure urinaire [7]. La cinétique d'élimination du BDE 209 dans les fèces est plus rapide que celle des autres congénères de PBDE [18].

Les demi-vies d'élimination des RFB varient fortement entre les substances, selon leur degré de bromation, mais également selon l'âge et l'adiposité des individus, la demi-vie augmentant avec la charge lipidique [19]. Chez l'homme, la demi-vie d'élimination est comprise entre 1 et 7 ans pour les PBDE, à l'exception du BDE 209 dont la demi-vie d'élimination a été estimée à 7 jours. Cette différence pourrait s'expliquer par une débromation plus rapide du BDE 209 et confirme la différence de comportement de ce congénère dans l'organisme et sa faible

bioaccumulation [7]. La demi-vie d'élimination des PBB est estimée entre 13 et 29 ans et celles des HBCD est estimée à 64 jours [19].

Chez les femmes allaitantes, les RFB stockés dans les tissus adipeux sont remobilisés dans le lait maternel dont la teneur en lipides est élevée. La lactation constitue ainsi une voie majeure d'élimination qui entraîne une diminution de la charge corporelle des mères, alors transférée à l'enfant allaité [7]. Le BDE 209, qui s'accumule peu dans les tissus adipeux, est peu concerné par la remobilisation dans le lait maternel.

Aucune étude n'a permis de déterminer la cinétique d'élimination des RFB suite à une exposition par inhalation ou par contact cutané [20].

c. Métabolisme pendant la grossesse

L'effet de la grossesse sur la métabolisation et l'élimination des RFB est peu connu. Néanmoins, il existe une potentielle remobilisation des RFB stockés dans les tissus gras vers les triglycérides dont la concentration augmente fortement pendant la grossesse et pour lesquels les composés lipophiles ont une forte affinité. Aux États-Unis, dans le cadre de l'étude nationale nutrition et santé (Nhanes), conduite par le Center for disease control (CDC), la comparaison des niveaux d'imprégnation par les PBDE mesurés chez les femmes enceintes et non-enceintes a montré qu'ils étaient généralement supérieurs chez les femmes enceintes, en particulier pour les composés les plus bromés (BDE 153 et 100) [21].

3.7.1.4 Effets sanitaires

Il existe peu d'études épidémiologiques ayant permis d'estimer l'impact sanitaire d'une exposition aux RFB. Quelques-unes existent toutefois, elles permettent notamment de lier l'exposition aux RFB à la survenue de diabète, des troubles de développement neuro-comportemental, de reproduction, une altération de la fonction thyroïdienne et la survenue de cancer. La majorité des données disponibles sont issues d'études réalisées chez l'animal, essentiellement chez le rat ou la souris.

La détermination des effets sanitaires spécifiques aux RFB est rendue difficile en raison de la co-exposition à d'autres POP, tels que les PCB, ayant des mécanismes d'action similaires et des sources d'exposition, notamment alimentaires, communes. Il est donc difficile d'estimer la contribution des RFB dans les effets sanitaires observés chez l'homme [7].

Les effets sanitaires liés à une exposition aux RFB observés dans les études animales concernent [1-4;7] :

- des effets sur la reproduction : altération des taux d'hormones (diminution des taux d'œstradiol et de testostérone), modification des paramètres morphologiques (augmentation du poids de l'utérus, des ovaires et des vésicules séminales) et spermatiques (diminution des concentrations et de la mobilité) ;
- des effets sur le système endocrinien : diminution de la thyroxine (T4), augmentation de la TSH ;
- des effets neurologiques (troubles de la mémoire, hyperactivité) et psychomoteurs ;
- des effets cancérigènes (tumeur du foie).

Sur la base du potentiel cancérigène chez l'animal, le deca-BDE (BDE 209) a été classé en tant que «cancérogène humain possible » par l'Agence américaine de protection de l'environnement (US EPA). Le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a

cependant classé ce composé en catégorie 3 : « agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme » du fait d'indications insuffisantes chez l'Homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal.

Les effets d'une exposition prénatale et périnatale aux RFB ont également été observés chez l'animal, en particulier [1-4;7] :

- des effets sur le développement endocrinien (diminution du poids des surrénales, retard pubertaire, diminution du nombre de follicules primordiaux), sur le comportement sexuel et le dimorphisme sexuel (diminution de la distance anogénitale chez le mâle) ;
- des effets sur les taux de testostérone et d'œstradiol au sevrage et à l'âge adulte ;
- des effets sur le développement neurologique (hyperactivité, diminution des capacités d'apprentissage et de mémorisation) et psychomoteur.

Les études animales ont montré qu'une exposition chronique aux RFB à de faibles doses est susceptible d'entraîner des effets délétères sur plusieurs organes et tissus régulés par les hormones, ce qui laisse supposer l'existence d'effets sanitaires similaires chez l'Homme. Ces effets étant également observés chez l'animal lors d'une exposition prénatale, les niveaux d'imprégnation à la naissance sont donc déterminants pour expliquer de potentiels effets observés sur le développement et ce, dès les plus faibles doses d'exposition.

1.2.1.2 Mesure et interprétation des niveaux biologiques des RFB

L'évaluation de l'imprégnation par les RFB repose classiquement sur des mesures réalisées dans la fraction grasseuse des tissus biologiques : sérum, lait maternel, plus rarement graisse abdominale ou sous-cutanée. Les premiers dosages biologiques ont été réalisés dans le tissu adipeux. Il s'agit cependant d'un prélèvement très invasif qui a été rarement utilisé dans les études en population générale. Le lait maternel a été souvent utilisé, mais il ne peut concerner qu'une fraction particulière de la population. En population générale, la quantification des RFB dans l'organisme humain est préférentiellement réalisée dans le sérum bien qu'il soit pauvre en lipides circulants.

D'un point de vue analytique, le dosage biologique des RFB apparaît difficile, à la fois pour des raisons techniques relatives à la préparation des échantillons et à la mesure, mais également pour des raisons de contamination externe par ces polluants présents de façon ubiquitaire, y compris dans les espaces de travail des laboratoires. Cette difficulté analytique concerne en particulier le dosage du BDE 209, ce qui explique qu'il soit très peu analysé dans les études de biosurveillance. La plupart des études ayant mesuré les PBDE ont dosé sept congénères tri à hepta-BDE, dits PBDE indicateurs. Il s'agit des BDE 28, 47, 99, 100, 153, 154 et 183. Parmi les autres RFB, le congénère PBB 153 et les diastéréoisomères α , β et γ du HBCD sont généralement recherchés dans les études de biosurveillance.

Le dosage biologique des RFB traduit la charge corporelle d'un individu, c'est-à-dire la dose interne accumulée au cours des mois ou années antérieures au prélèvement. En revanche, compte tenu des demi-vies d'élimination plus courtes pour le BDE 209 et les HBCD, leurs dosages reflètent l'exposition des jours précédant la réalisation du prélèvement.

Plusieurs études ont par ailleurs montré qu'il existait une bonne corrélation entre les niveaux en PBDE lipophiles (tri-hepta-BDE) mesurés dans le sérum maternel et le lait maternel, de même pour les PBB et les HBCD [22-24]. Les niveaux mesurés dans le sang du cordon sont cependant généralement plus faibles que dans le sérum maternel, compte tenu du faible taux de lipides dans cette matrice. Pour le BDE 209, des différences importantes ont été observées

entre les concentrations mesurées dans le sérum maternel et le lait maternel, compte tenu de sa faible accumulation dans les tissus adipeux.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de seuil sanitaire pour les niveaux d'imprégnation par les RFB ni de valeur de référence pour la population générale française.

3.7.2 Résultats des analyses descriptives

3.7.2.1 Résultats de dosage

Parmi les 441 femmes enceintes disposant de sérum pour le dosage des RFB, 164 ont été exclues du fait d'anomalies de volumétrie (33), d'anomalies d'hémolyse (124), d'anomalies d'identification (6) et de tube cassé lors de la réalisation du dosage (1). Au final, 277 femmes enceintes ont fait l'objet d'un dosage de RFB.

Il existait un défaut de couverture au niveau régional pour les femmes enceintes disposant de sérum en quantité suffisante pour permettre le dosage des RFB. Ainsi, les résultats d'imprégnation par ces polluants présentés dans le rapport ne sont pas représentatifs de l'imprégnation des femmes enceintes françaises en 2011. Les résultats présentés ci-après ne sont pas pondérés.

Les taux de quantification des RFB étaient variables selon les congénères (entre 0 % et 99,6 %). Les distributions des niveaux d'imprégnation des différents congénères de RFB mesurés dans le sérum maternel sont présentées dans le tableau 34. L'imprégnation totale par les PBDE a été calculée à partir de :

- la somme des sept congénères indicateurs tri-hepta-BDE (Σ_7 PBDE) exprimée en ng/g de lipides. Ces sept congénères indicateurs sont ceux habituellement dosés dans les études de biosurveillance (BDE 28, 47, 99, 100, 153, 154 et 183) ;
- la somme des huit congénères tri-deca BDE (Σ_8 PBDE) exprimée en ng/g de lipides. Il s'agit de la somme des sept congénères indicateurs (BDE 28, 47, 99, 100, 153, 154 et 183) et du BDE 209, congénère fortement bromé.

La moyenne géométrique de la concentration sérique totale des PBDE indicateurs (Σ_7 PBDE) était égale à 1,15 ng/g de lipides (P95 égal à 2,78 ng/g de lipides). La concentration moyenne de BDE 209 dans le sérum était égale à 1,46 ng/g de lipides et contribuait à plus de 50 % du niveau d'imprégnation total par les PBDE (Σ_8 PBDE = 2,78 ng/g de lipides). Les autres principaux contributeurs de l'imprégnation par les PBDE étaient les congénères BDE 153 (> 15 %), BDE 47 (< 10 %) et BDE 100 (< 5 %). Les concentrations sériques moyennes en PBB 153 et HBCD n'ont pas pu être calculées, du fait de taux de censure élevés (pourcentage de quantification inférieur à 60 %). Le diastéréoisomère α -HBCD était néanmoins le plus quantifié.

I TABLEAU 34 I

Distributions des concentrations sériques des RFB (en ng/g de lipides) chez les femmes enceintes sélectionnées pour le dosage dans le volet périnatal (résultats non pondérés)

	n	% > LOQ	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
PBDE											
BDE 17	277	0,0	NC*	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
BDE 28	277	16,2	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,05	0,07	5,18
BDE 47	277	99,6	0,24	[0,22 ; 0,26]	0,09	0,13	0,21	0,36	0,73	1,23	5,37
BDE 66	277	1,1	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,20
BDE 85	277	0,0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
BDE 99	277	48,4	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,09	0,18	0,32	3,36
BDE 100	277	71,8	0,08	[0,07 ; 0,09]	<LOQ	<LOQ	0,07	0,12	0,23	0,33	1,10
BDE 153	277	99,3	0,49	[0,45 ; 0,52]	0,29	0,36	0,46	0,64	0,88	1,13	18,30
BDE 154	277	1,1	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	0,20
BDE 183	277	2,5	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1,50
BDE 209	277	89,9	1,46	[1,38 ; 1,55]	<LOQ	1,07	1,44	1,97	2,74	3,41	14,88
Σ_7 PBDE	277	-	1,15	[1,08 ; 1,22]	0,663	0,817	1,04	1,47	2,17	2,78	19,74
Σ_8 PBDE	277	-	2,78	[2,64 ; 2,92]	1,74	2,12	2,63	3,33	4,47	5,66	21,33
PBB											
PBB 153	277	1,4	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	1,31
HBCD											
α -HBCD	277	12,6	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	0,77	1,49	115,97
β -HBCD	277	0,4	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1,85
γ -HBCD	277	3,2	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	50,24

Distributions des concentrations sériques des PBDE (en ng/L) chez les femmes enceintes sélectionnées pour le dosage dans le volet périnatal (résultats non pondérés)

	n	%>LOQ	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
PBDE											
BDE 17	277	0,0	NC*	NC	<LOD						
BDE 28	277	16,2	NC	NC	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC	NC	NC
BDE 47	277	99,6	2,34	[2,11 ; 2,59]	0,86	1,31	2,06	3,74	7,51	12,21	53,85
BDE 66	277	1,1	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0,20
BDE 85	277	0,0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
BDE 99	277	48,4	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,89	1,75	2,99	21,29
BDE 100	277	71,8	0,77	[0,70 ; 0,84]	<LOQ	<LOQ	0,74	1,11	2,23	3,45	8,08
BDE 153	277	99,3	4,74	[4,43 ; 5,07]	2,51	3,45	4,51	6,38	9,27	12,33	142,26
BDE 154	277	1,1	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	NC
BDE 183	277	2,5	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NC
BDE 209	277	89,9	14,31	[13,47 ; 15,19]	<LOQ	10,18	14,06	19,29	26,15	32,56	172,33
Σ_7 PBDE†	277	-	11,24	[10,51 ; 12,02]	5,99	7,63	10,39	14,69	22,83	30,56	153,43
Σ_8 PBDE†	277	-	27,18	[25,92 ; 28,59]	16,59	20,52	26,39	33,23	46,37	58,59	205,99
PBB											
PBB 153	277	1,4	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	NC
HBCD											
α -HBCD	277	12,6	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	NC	NC	NC
β -HBCD	277	0,4	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	NC
γ -HBCD	277	3,2	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	NC

*NC = non calculé en raison de taux de censure élevé (%> LOQ inférieur à 60 %) ; † somme des congénères 28, 47, 99, 100, 153, 154 et 183 ; † somme des congénères 28, 47, 99, 100, 153, 154, 183 et 209

Pour chacun des biomarqueurs pour lesquels la moyenne géométrique a pu être calculée, les distributions détaillées par classe d'âges des résultats d'imprégnation sont présentées en annexe 12.

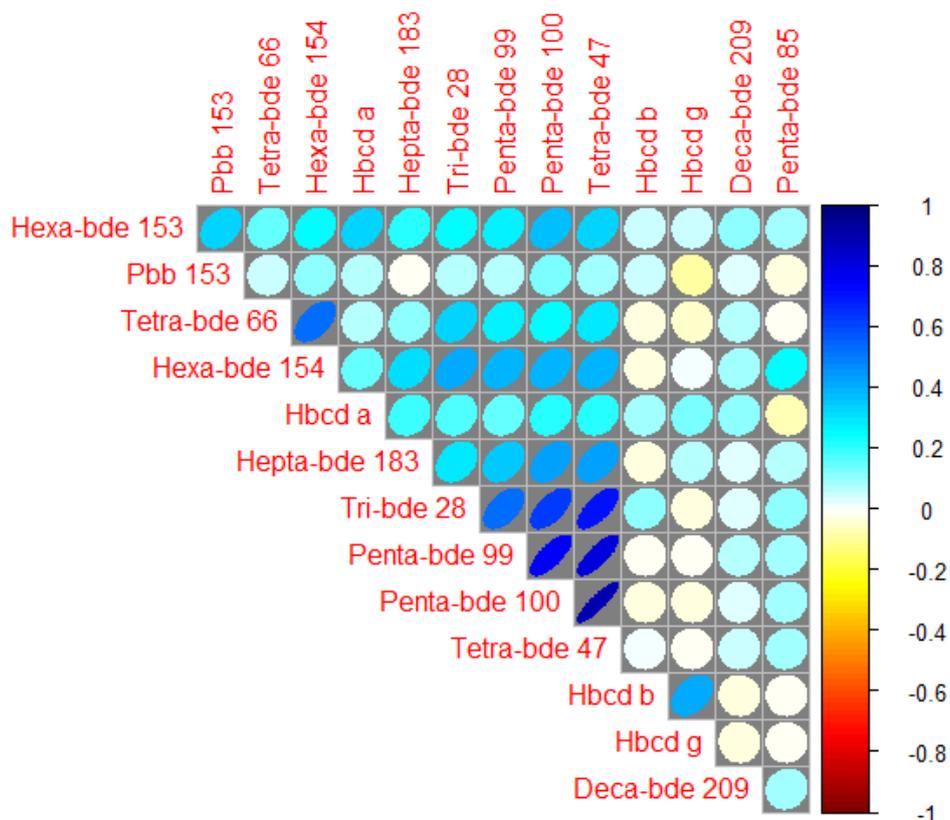
3.7.2.3 Corrélations

Le profil d'imprégnation par les RFB des femmes enceintes ayant fait l'objet d'un dosage a été étudié. La figure 3 présente les coefficients de corrélation entre les concentrations de RFB mesurées chez un même sujet (corrélations de Spearman) ; la couleur représente l'intensité de la corrélation linéaire et la forme en ellipse est inversement proportionnelle à l'incertitude entourant cette corrélation. Ainsi l'interprétation des corrélations entre les composés se fait de la façon suivante : la corrélation entre le PBB-153 et le BDE 85, située sur le graphique en 2ème ligne dernière colonne, est proche de 0 (couleur blanche) et l'incertitude autour de celle-ci est très élevée (large ellipse). A contrario, la corrélation entre le BDE 100 et le BDE 47, située sur le graphique en 9ème ligne 9ème colonne, est positive et proche de 1 (couleur bleu foncé) et son incertitude est faible (ellipse très resserrée).

Pour la majorité des PBDE, les concentrations des différents congénères étaient peu ou pas linéairement corrélées entre elles (< 30 %), à l'exception des BDE 28, BDE 99, BDE 100 et BDE 47 ; la plus forte corrélation étant observée entre ces deux derniers congénères. Ces quatre congénères étaient également les biomarqueurs présentant les taux de censure les plus faibles, hormis le BDE 209 avec lequel aucune corrélation n'a été mise en évidence. Les autres RFB (α , β et γ -HBCD et PBB 153) n'étaient pas corrélés entre eux, mais ces observations restent limitées notamment du fait de taux de censure élevés pour ces substances.

I FIGURE 3 I

Profil d'imprégnation par les RFB chez les femmes enceintes incluses



3.7.2.4 Valeurs élevées

L'analyse des caractéristiques des femmes enceintes les plus exposées est réalisée uniquement à des fins d'illustration et de discussion des potentielles sources d'exposition susceptibles d'être à l'origine de surexpositions. Cette analyse n'a pas pour objectif de donner une interprétation individuelle des niveaux d'imprégnation élevés et ne se substitue pas à l'analyse multivariée des facteurs déterminants les niveaux d'imprégnation.

Divers facteurs sont susceptibles d'affecter les niveaux d'imprégnation par les RFB lipophiles et doivent être pris en compte pour expliquer les valeurs élevées observées chez les individus : l'âge, l'adiposité et la modification éventuelle de la masse corporelle au cours des mois précédant le prélèvement, le nombre d'allaitements antérieurs et leur durée pour les femmes concernées.

Le 75^e percentile de la distribution de la concentration totale en tri-hepta-PBDE ($\Sigma 7$ PBDE) était égal à 1,47 ng /g de lipides. Parmi les 70 femmes dépassant cette valeur, plusieurs sources d'exposition potentielles connues dans la littérature ont été identifiées, tels que des consommations plus élevées de charcuteries, d'abats, de coquillages et crustacés, par rapport aux autres femmes de l'échantillon. La consommation de tabac au cours de la grossesse avait tendance à être plus fréquente chez les femmes les plus imprégnées par rapport aux autres femmes (23 % contre 17 %). Par ailleurs, les femmes les plus imprégnées avaient plus souvent tendance à avoir perdu du poids dans l'année précédant la grossesse par rapport aux autres femmes de l'échantillon. Les femmes les plus imprégnées étaient plus âgées que les autres femmes de l'échantillon (31,0 ans contre 29,8 ans) et le taux de primiparité était plus faible (48 % contre 52 %), mais les différences observées étaient uniquement factuelles.

Le 75^e percentile de la distribution de l'imprégnation par le BDE 209 était égal à 1,97 ng/g de lipides. Les 70 femmes dépassant cette valeur avaient des consommations d'œufs plus élevées que les autres femmes de l'échantillon. Il n'y avait pas de différence entre l'âge des femmes les plus imprégnées et celui des autres femmes de l'échantillon (29,3 ans contre 29,8 ans), ce qui s'explique par la faible accumulation de ce polluant dans l'organisme.

Les femmes enceintes qui présentaient des niveaux d'imprégnation par le congénère α -HBCD, supérieures à la limite de quantification (n = 35), avaient également des consommations de charcuteries et d'abats plus élevées que les autres femmes de l'échantillon. Aucune ne dépassait la valeur HBM-I proposée par la Commission allemande de biosurveillance (0,3 μ g/g de lipides, soit 1,6 μ g/L).

Enfin, les niveaux élevés d'imprégnation par les PBDE et les HBCD étaient corrélées puisque plus de 37 % des femmes présentant des concentrations quantifiables en α -HBCD avaient une concentration en tri-hepta-PBDE supérieure au 75^e percentile. La corrélation entre la concentration en BDE 209 et les autres PBDE et les HBCD était moins forte (environ 25 %).

3.7.2.5 Niveaux d'imprégnation par les RFB mesurés dans les études antérieures

Il existe plusieurs études, conduites en France et à l'étranger, relatives à l'imprégnation par les RFB des femmes enceintes ou en âge de procréer. Cependant, les données disponibles sont inégales selon les RFB et les données d'imprégnation par le PBB 153 et les HBCD sont extrêmement limitées. Concernant les PBDE, les différentes études disponibles n'ont pas analysé les mêmes matrices ou recherché les mêmes congénères. Cela concerne plus particulièrement le BDE 209 qui est encore très rarement inclus dans les études en raison de la difficulté méthodologique de son dosage. De plus, les modifications éventuelles de la charge corporelle en RFB pendant la grossesse rendent difficile les comparaisons avec les niveaux d'imprégnation mesurés en population générale. Tous ces éléments limitent la comparaison des données d'imprégnation et l'identification des congénères qui contribuent le plus au niveau d'imprégnation total. Ainsi, la comparaison des résultats du volet périnatal avec les résultats des études antérieures est uniquement exploratoire.

a. Niveaux mesurés en France

En France, quatre études antérieures ont permis d'estimer les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes ou en âge de procréer par les RFB, en particulier par les PBDE.

- L'étude Pelagie (Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance), conduite entre 2002 et 2006, a permis de donner une première estimation des niveaux d'imprégnation par les PBDE mesurés dans le sang de cordon chez 331 femmes enceintes résidant en région Bretagne [25]. Parmi les huit congénères recherchés (BDE 28, 47, 99, 100, 153, 154, 183), seul le BDE 209 a pu être quantifié dans cette étude (% > LOQ = 32,3 %) à un niveau moyen de 12,6 ng/g de lipides. Le taux de censure plus important observé dans cette étude par rapport au volet périnatal pourrait s'expliquer par la différence de concentrations en PBDE entre le sérum maternel et le sang du cordon, rapportée dans plusieurs études. Ainsi, compte tenu du faible taux de lipides dans le sang du cordon, les concentrations en congénères tri-hepta-BDE sont environ cinq fois plus faibles que celles mesurées dans le sérum maternel [5]. A l'inverse, le BDE 209 est retrouvé à des niveaux plus élevés dans le sang du cordon par rapport au sérum maternel [16].
- Une étude conduite entre 2004 et 2006 auprès de mères ayant accouché par césarienne au sein du CHU de Toulouse, a permis d'estimer les niveaux d'imprégnation par les PBDE et les HBCD à la fois dans le sérum maternel, le sang du cordon et le lait maternel [22]. La concentration moyenne totale de la somme des PBDE indicateurs (Σ 7PBDE), mesurée dans 93 échantillons de sérum maternel, était de 2,15 ng/g de lipides. La concentration sérique moyenne en BDE 209 était égale à 9,47 ng/g de lipides. Dans le cadre de l'étude préliminaire, les HBCD n'étaient pas quantifiés dans les échantillons de sérum maternel analysés (n=23) [26].
- En 2007, l'étude pilote du volet périnatal a mesuré les RFB (PBDE, PBB 153 et HBCD) dans le lait maternel de 48 mères résidant en Ile-de-France et en région Rhône-Alpes [27]. La moyenne géométrique de la somme des sept PBDE indicateurs (Σ 7PBDE) mesurés dans le lait maternel était égale à 2,07 ng/g de lipides. La concentration moyenne en BDE 209 dans le lait était égale à 0,28 ng/g de lipides. La concentration plus faible de BDE 209 observé dans l'étude pilote par rapport au volet périnatal pourrait s'expliquer par la différence de matrice analysée. En effet, compte tenu de sa faible accumulation dans les tissus adipeux, les concentrations en BDE 209 mesurées dans le lait maternel sont environ 25 fois plus faibles que celles mesurées dans le sérum maternel [24]. En appliquant ce facteur, les niveaux de BDE 209 mesurés dans l'étude pilote du volet périnatal seraient équivalents à une concentration sérique égale à 7,09 ng/g de lipides. Le PBB 153 était quantifié dans le lait maternel à un niveau moyen de 0,2 ng/g de lipides. Parmi les HBCD, le α -HBCD était le congénère le plus quantifié (%>LOQ = 100 %), suivi du γ -HBCD (%>LOQ = 64,6 %) et le β -HBCD (%>LOQ = 16,7 %).

À titre indicatif, une étude conduite entre 2003 et 2005 auprès de 24 hommes et 24 femmes résidant dans la commune de Besançon, à proximité d'un incinérateur de déchets ménagers, a mis en évidence une concentration moyenne totale de la somme des BDE 47, 99, 100, 153 et 154, égale à 3,46 ng/g de lipides [28]. Compte tenu des différences de population d'étude cette étude n'a pas été utilisée pour la comparaison avec les résultats du volet périnatal.

b. Niveaux mesurés dans les études étrangères

En Suède, une première étude menée à Uppsala entre 1996 et 2010, a permis de mesurer les niveaux d'imprégnation par les BDE 47, 99, 100 et 153 dans le lait maternel de 364 mères primipares. La concentration moyenne totale de la somme de ces congénères était de 3,1 ng/g de lipides. Le BDE 47 était le principal contributeur de ce niveau d'imprégnation, suivi des BDE 153 et 99 [29]. Une seconde étude suédoise, conduite entre 2005 et 2006, a mesuré les concentrations en BDE 17, 28, 47, 66, 85, 99, 100, 153, 154 et 209 dans le sérum de 10 mères suédoises. Les concentrations médianes de la somme des congénères tri-hepta-BDE et du BDE 209 étaient respectivement de 4,29 ng/g de lipides et 3,17 ng/g de lipides. Les principaux contributeurs de l'imprégnation étaient, par ordre décroissant, le BDE 209, 47, 153 et 99 [30]. En Norvège, dans le cadre de la cohorte mère-enfant HUMIS (Norwegian Human milk study) conduite entre 2003 et 2005, les BDE 28, 47, 85, 99, 100, 153, 154, 183 et 209, ainsi que les HBCD ont été mesurés dans le lait maternel de 393 mères. Le niveau d'imprégnation moyen pour la somme des tri-hepta-BDE était de 3,4 ng/g lipides et la somme des α , β et γ -HBCD était égale à 1,7 ng/g de lipides [31]. A la même période, en Belgique, une étude conduite auprès de 735 mères, a mesuré les concentrations en PBDE et HBCD dans des échantillons poolés de lait maternel d'une part, et de sang du cordon d'autre part. Les niveaux moyens observés étaient de 3,0 ng/g de lipides pour la somme des tri-hepta-BDE, de 0,6 ng/g de lipides pour la somme des HBCD mesurés dans le lait maternel et de 2,1 ng/g de lipides pour le BDE 209 mesuré dans le sang du cordon [32]. En Espagne, dans le cadre de la cohorte mère-enfant Inma (Infancia y Medio Ambiente) conduite entre 2004 et 2008 auprès de 277 mères, les concentrations en BDE 47, 99, 153 et 209 ont été mesurées dans le sérum maternel. La concentration moyenne de la somme des PBDE recherchés était de 11 ng/g de lipides, avec une concentration moyenne en BDE 209 de 3,10 ng/g de lipides. Les principaux contributeurs de l'imprégnation étaient les congénères BDE 153, 209, 47 et 99 [33]. Au Danemark, en 2007, les tri-hexa BDE et le PBB 153 ont été mesurés dans le sérum maternel prélevé chez 51 mères au moment de l'accouchement, à des concentrations médianes respectivement égales à 1,77 ng/g de lipides et 0,18 ng/g de lipides. La concentration en BDE 209 mesurée chez un sous-échantillon de sujets (n = 12) était égale à 1,71 ng/g de lipides. Le BDE 209 était le principal contributeur du niveau d'imprégnation chez les sujets pour lesquels ce congénère a pu être mesuré (environ 50 % du niveau d'imprégnation) [34]. Enfin, en Angleterre, deux études ont mesuré dans le lait maternel les tri-hepta-BDE, le BDE 209 et le PBB 153 d'une part, et la somme des HBCD d'autre part. Les niveaux d'imprégnation observés en Angleterre étaient supérieurs à ceux rencontrés dans les autres études européennes [35 ; 36].

Aux États-Unis, plusieurs études [37 - 39] ont permis de mesurer les tri-hepta-PBDE dans le sérum de femmes enceintes et ont mis en évidence des niveaux compris entre 15,2 et 39,4 ng/g de lipides. Une seule étude, conduite entre 2009 et 2010 auprès de 316 mères a permis d'estimer le niveau d'imprégnation par le BDE 209 dans le sérum maternel (médiane = 4,04 ng/g de lipides) et par le PBB 153 (moyenne = 0,35 ng/g de lipides). Dans cette étude, le BDE 209 était le principal contributeur de l'imprégnation par les PBDE, suivi des BDE 47, 153, 99 et 100 [39]. Au Canada, deux études ont permis d'estimer les niveaux d'imprégnation par les tri-hepta-BDE dans le sérum de respectivement 97 et 380 femmes au cours de leur grossesse [40 ; 41]. Les niveaux observés étaient du même ordre de grandeur que ceux mesurés aux États-Unis (niveaux compris entre 30,9 et 49,5 ng/g de lipides). Aucune étude disponible au Canada n'a mesuré le congénère BDE 209, le PBB 153 et les HBCD chez les femmes enceintes.

I Tableau 35 I

Niveaux d'imprégnation (réels ou estimés) en RFB observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes ou allaitantes (en ng/g de lipides)

Pays/ étude	Année	Population (région)	N	Matrice	MG ou Med (ng/g lip)
Σ7PBDE*					
Volet périnatal	2011	Femmes à l'accouchement	277	Sérum	MG = 1,15
France [25]	2002-2006	Femmes à l'accouchement (Bretagne)	331	Sang du cordon	MG = NC**
France [22 ; 26]	2004-2006	Femmes à l'accouchement (Toulouse)	91	Sérum	MG = 2,15
France [27]	2007	Femmes allaitantes (Ile-de-France, Rhône-Alpes)	48	Lait maternel	MG = 2,07
Norvège [31]	2003-2005	Femmes allaitantes	393	Lait maternel	MG = 3,40
Belgique [32]	2006	Femmes allaitantes	22 pools	Lait maternel	Med = 3,00
Suède [30]	2005-2006	Femmes à l'accouchement	10	Sérum	Med = 4,31 [†]
Danemark [34]	2007	Femmes à l'accouchement	51	Sérum	Med = 1,77
Suède [29]	1996-2010	Femmes allaitantes	364	Lait maternel	MG = 3,10 ^{††}
Angleterre [35]	2011-2012	Femmes allaitantes	6	Lait maternel	Med = 4,76
États-Unis [37]	2003-2006	Femmes enceintes (16-26 ^{ème} SG [‡])	175	Sérum	MG = 39,40
États-Unis [38]	2008-2010	Femmes enceintes (> 34 ^{ème} SG)	140	Sérum	MG = 36,90 [†]
États-Unis [39]	2009-2010	Femmes enceintes (< 20 ^{ème} SG)	316	Sérum	Med = 15,20
Canada [40]	2004-2005	Femmes enceintes (24-28 ^{ème} SG)	97	Sérum	MG = 49,53
Canada [41]	2007-2008	Femmes enceintes (< 20 ^{ème} SG)	380	Sérum	MG = 30,92 [†]
BDE 209					
Volet périnatal	2011	Femmes à l'accouchement	277	Sérum	MG = 1,46
France [25]	2002-2006	Femmes à l'accouchement (Bretagne)	331	Sang du cordon	MG = 12,60
France [22 ; 26]	2004-2006	Femmes à l'accouchement (Toulouse)	91	Sérum	MG = 9,47
France [27]	2007	Femmes allaitantes (Ile-de-France, Rhône-Alpes)	48	Lait maternel	MG = 0,28 MG = 7,09 ^{††}
Espagne [33]	2004-2008	Femmes enceintes (10-13 ^{ème} SG [‡])	277	Sérum maternel	MG = 3,10
Belgique [32]	2002-2003	Femmes à l'accouchement	8 pools	Sang du cordon	med = 2,10
Suède [30]	2005-2006	Femmes à l'accouchement	10	Sérum	Med = 3,17
Danemark [34]	2007	Femmes à l'accouchement	51	Sérum	med = 1,71
États-Unis [39]	2009-2010	Femmes enceintes (< 20 ^{ème} SG)	316	Sérum	med = 4,04
PBB 153					
Volet périnatal	2011	Femmes à l'accouchement	277	Sérum	MG = NC**
France [25]	2002-2006	Femmes à l'accouchement (Bretagne)	331	Sang du cordon	MG = NC
France [27]	2007	Femmes allaitantes (Ile-de-France, Rhône-Alpes)	48	Lait maternel	MG = 0,20
Danemark [34]	2007	Femmes à l'accouchement	51	Sérum	Med = 0,18
Angleterre [35]	2011-2013	Femmes allaitantes	6	Lait maternel	Med = 0,08
États-Unis [39]	2009-2010	Femmes enceintes (< 20 ^{ème} SG*)	316	Sérum	MG = 0,35
ΣHBCD					
Volet périnatal	2011	Femmes à l'accouchement	277	Sérum	NC**
France [25]	2002-2006	Femmes à l'accouchement (Bretagne)	331	Sang du cordon	NC
France [22]	2004-2006	Femmes à l'accouchement (Toulouse)	91	Sérum	NC
France [27]	2007	Femmes allaitantes (Ile-de-France, Rhône-Alpes)	48	Lait maternel	MG = 1,62
Norvège [31]	2003-2005	Femmes allaitantes	393	Lait maternel	MG = 1,70
Angleterre [35;36]		Femmes allaitantes	34	Lait maternel	MG = 5,95
Belgique [32]	2006	Femmes allaitantes	22 pools	Lait maternel	Med = 0,60

* Somme des sept congénères BDE 28, 47, 99, 100, 153, 154 et 183 ; **NC = Non calculé ; [†] Somme des cinq congénères BDE 47, 99, 100, 153 et 154 ; ^{††} Somme des congénères BDE 47, 99, 100, 153 ; [‡] SG = semaine gestationnelle ;

^{††} Estimation du niveau équivalent dans le sérum, d'après Manneje et al., 2012. MG=moyenne géométrique, Med= médiane

3.7.3 Discussion

Le profil qualitatif et quantitatif de la distribution des congénères de PBDE mesurés dans le cadre du volet périnatal (BDE 209 > BDE 153 > BDE 47) était identique à celui observé dans les études françaises antérieures et en Europe, à l'exception de celles conduites en Espagne et en Norvège. Ce profil (le BDE 209 étant le principal contributeur des niveaux d'imprégnation) est cohérent avec les mesures environnementales réalisées dans l'air intérieur et pourrait s'expliquer par l'utilisation plus abondante en France du mélange industriel Deca-BDE, essentiellement composé de BDE 209. La différence observée avec l'Espagne et la Norvège, dans lesquelles le principal contributeur de l'imprégnation était le congénère BDE 153 (congénère lipophile) pourrait s'expliquer par une consommation plus importante de poissons dans ces deux pays par rapport aux autres pays européens ; or la consommation de poissons est l'une des principales sources d'exposition aux PBDE lipophiles et persistants (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture). Aux États-Unis et au Canada, le principal contributeur de l'exposition aux PBDE est le BDE 47 ; néanmoins peu d'études ont mesuré les concentrations en BDE 209. Cette différence par rapport à l'Europe pourrait s'expliquer par l'utilisation de mélanges commerciaux différents, puisque le Penta-BDE utilisé en Europe jusqu'en 2003 contenait davantage de BDE 153 par rapport au BDE 47. Enfin, le profil de distribution des HBCD était également identique avec celui observé dans le lait maternel, dans le cadre de l'étude pilote du volet périnatal.

Les niveaux d'imprégnation par les RFB observés dans le cadre du volet périnatal étaient du même ordre de grandeur, voire inférieurs à ceux mesurés dans les études françaises antérieures. Néanmoins, compte tenu des différences entre les études (matrice de dosage, population d'étude) et du caractère exploratoire des résultats du volet périnatal, il n'était pas possible de conclure quant à une éventuelle diminution de l'exposition aux RFB en France. Les niveaux d'imprégnation par les RFB observés dans le cadre du volet périnatal de biosurveillance étaient du même ordre de grandeur voire inférieurs à ceux retrouvés dans les études antérieures conduites en Europe, à l'exception de l'Angleterre. Les concentrations en tri-hepta-BDE ($\Sigma 7\text{PBDE}$) observées dans le volet périnatal étaient environ dix fois plus faibles à celles mesurées aux États-Unis et au Canada dans le sérum maternel. Bien que la comparaison entre les études ait été faite de façon exploratoire, les résultats du volet périnatal semblaient néanmoins cohérents avec l'utilisation plus abondante des retardateurs de flamme bromés outre-Atlantique et en Angleterre du fait de politiques de sécurité incendie différentes [42].

3.7.4 Conclusion

Le volet périnatal a permis d'estimer l'imprégnation sérique par certains RFB chez un sous-échantillon de 277 femmes enceintes incluses dans la cohorte Elfe. En raison d'un défaut de couverture au niveau régional, ces 277 femmes enceintes n'étaient pas représentatives des femmes enceintes ayant accouché en France continentale en 2011.

Les taux de quantification des RFB dans le sérum étaient variables selon les congénères (taux compris entre 0 % et 99,6 %). La moyenne géométrique de la concentration sérique totale des sept PBDE dits « indicateurs », observée chez les 277 femmes enceintes, était égale à 1,15 ng/g de lipides. Le 95^e percentile de la distribution était égal à 2,78 ng/g de lipides. La concentration moyenne de BDE 209 dans le sérum était égale à 1,46 ng/g de lipides et contribuait à plus de 50 % du niveau d'imprégnation total par les PBDE. Les concentrations sériques moyennes en PBB 153 et HBCD n'ont pas pu être calculées, du fait de taux de censure élevés.

Les niveaux d'imprégnation par les RFB mesurés dans le cadre du volet périnatal de biosurveillance étaient du même ordre de grandeur que ceux observés dans les études antérieures conduites en France et à l'étranger, à l'exception de l'Angleterre, des États-Unis

et du Canada. Les concentrations en PBDE mesurées dans le volet périnatal étaient en effet dix fois plus faibles que celles retrouvées dans ces trois pays ; ceci pourrait s'expliquer par une utilisation plus abondante des retardateurs de flamme bromés outre-Atlantique et en Angleterre, du fait de politiques de sécurité incendie différentes. L'interprétation de cette différence doit cependant tenir compte des différences méthodologiques entre les études liées notamment à la mesure quantitative des RFB, et de la non-représentativité des résultats produits dans le cadre du volet périnatal.

Références bibliographiques

1. Anses. Avis de l'Anses - Rapport d'expertise collective : Évaluation des risques liés à l'exposition aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés - Partie 2 Évaluation des effets sur la santé et sur l'environnement et estimation qualitative du rapport bénéfices/risques. Maisons-Alfort: 2015.
2. European Food Safety Authority, Panel on Contaminants in the Food Chain. Scientific opinion on polybrominated biphenyls (PBB) in food. EFSA Journal 2010;8(10):1789-151 pp.
3. European Food Safety Authority, Panel on Contaminants in the Food Chain. Scientific opinion on polybrominated diphenyl ether (PBDE) in food. EFSA Journal 2011;9(5):2156-274 pp.
4. European Food Safety Authority, Panel on Contaminants in the Food Chain. Scientific opinion on hexabromocyclododecanes (HBCDD) in food. EFSA Journal 2011;9(7):2296-118 pp.
5. Kajiwara N, Noma Y, Takigami H. Photolysis studies of technical decabromodiphenyl ether (DecaBDE) and ethane (DeBDethane) in plastics under natural sunlight. Environ Sci Technol 2008;42(12):4404-9.
6. Frederiksen M, Vorkamp K, Thomsen M, Knudsen LE. Human internal and external exposure to PBDEs--a review of levels and sources. Int J Hyg Environ Health 2009;212(2):109-34.
7. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Reproduction et environnement - Exerptise collective. Chapitre VII : Retardateurs de flamme polybromés. 2011. 531 p.
8. Anses. Avis de l'Anses - Rapport d'expertise : Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 1 Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes. Maisons-Alfort: 2011.
9. Raffy G, Mercier F, Chauvin D, Glorennec P, Blanchard O, Bonvallet N, et al. Mesure de la contamination de l'air et des poussières au sol dans les écoles par les composés organiques semi-volatils - Phase pilote de la campagne nationale dans les écoles. 2011. 49 p.
10. Ministère de l'Ecologie, du Développement durable et de l'Energie; Ministère de l'Economie, du Redressement productif et du Numérique; Ministère des Affaires sociales et de la Santé; Ministère de l'Emploi et du Dialogue social; Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. Rapport au Parlement relatif aux perturbateurs endocriniens. 2014. 111 p. consulté le 12/01/2015.
11. Bjorklund JA, Thuresson K, Palm CA, Sellstrom U, Emenius G, de Wit CA. Indoor air is a significant source of tri-decabrominated diphenyl ethers to outdoor air via ventilation systems. Environ Sci Technol 2012;46(11):5876-84.
12. Stuart H, Ibarra C, Abdallah MA, Boon R, Neels H, Covaci A. Concentrations of brominated flame retardants in dust from United Kingdom cars, homes, and offices:

- causes of variability and implications for human exposure. *Environ Int* 2008;34(8):1170-5.
13. Allen JG, Stapleton HM, Vallarino J, McNeely E, McClean MD, Harrad SJ, et al. Exposure to flame retardant chemicals on commercial airplanes. *Environ Health* 2013;12:17.
 14. Guo J, Lin K, Deng J, Fu X, Xu Z. Polybrominated diphenyl ethers in indoor air during waste TV recycling process. *J Hazard Mater* 2015;283:439-46.
 15. Frederiksen M, Vorkamp K, Mathiesen L, Mose T, Knudsen LE. Placental transfer of the polybrominated diphenyl ethers BDE-47, BDE-99 and BDE-209 in a human placenta perfusion system: an experimental study. *Environ Health* 2010;9:32.
 16. Gomara B, Herrero L, Ramos JJ, Mateo JR, Fernandez MA, Garcia JF, et al. Distribution of polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, paternal serum, maternal serum, placentas, and breast milk from Madrid population, Spain. *Environ Sci Technol* 2007;41(20):6961-8.
 17. Miller MF, Chernyak SM, Domino SE, Batterman SA, Loch-Caruso R. Concentrations and speciation of polybrominated diphenyl ethers in human amniotic fluid. *Sci Total Environ* 2012;417-418:294-8.
 18. Morck A, Hakk H, Orn U, Klasson WE. Decabromodiphenyl ether in the rat: absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Drug Metab Dispos* 2003;31(7):900-7.
 19. Harald J.Geyer, Karl-Werner Schramm, Per Ola Darnerud, arie Aune, rnst Anton Feicht, ristian W.Fried, et al. Terminal elimination half-lives of the brominated flame retardants TBBPA, HBCD, and lower brominated PBDEs in humans. *Organohalogen compounds* 2004;66:3820-5.
 20. U.S Environmental Protection Agency. Toxicological review of decabromodiphenyl ether (BDE-209). Washington DC: 2008. 126 p.
 21. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2011;119(6):878-85.
 22. Antignac JP, Cariou R, Zalko D, Berrebi A, Cravedi JP, Maume D, et al. Exposure assessment of French women and their newborn to brominated flame retardants: determination of tri- to deca- polybromodiphenylethers (PBDE) in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *Environ Pollut* 2009;157(1):164-73.
 23. Inoue K, Harada K, Takenaka K, Uehara S, Kono M, Shimizu T, et al. Levels and concentration ratios of polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in serum and breast milk in Japanese mothers. *Environ Health Perspect* 2006;114(8):1179-85.
 24. Mannetje A, Coakley J, Mueller JF, Harden F, Toms LM, Douwes J. Partitioning of persistent organic pollutants (POPs) between human serum and breast milk: a literature review. *Chemosphere* 2012;89(8):911-8.
 25. Chevrier C, Warembourg C, Gaudreau E, Monfort C, Le BA, Guldner L, et al. Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, seafood consumption, and time-to-pregnancy. *Epidemiology* 2013;24(2):251-60.

26. Antignac JP, Cariou R, Maume D, Marchand P, Monteau F, Zalko D, et al. Exposure assessment of fetus and newborn to brominated flame retardants in France: preliminary data. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(2):258-65.
27. Vandentorren S , Guldner L , Oleko A , Bidondo ML , Saoudi A , Fillol C , et al. Dosage des biomarqueurs en maternité dans le cadre de l'enquête pilote Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance), octobre 2007. France: Production scientifique InVS; 2013. 47 p.
28. Brasseur C, Pirard C, Scholl G, De PE, Viel JF, Shen L, et al. Levels of dechloranes and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in human serum from France. *Environ Int* 2014;65:33-40.
29. Lignell S, Aune M, Darnerud PO, Hanberg A, Larsson SC, Glynn A. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) may influence birth weight among infants in a Swedish cohort with background exposure: a cross-sectional study. *Environ Health* 2013;12:44.
30. Jakobsson K, Fang J, Athanasiadou M, Rignell-Hydbom A, Bergman A. Polybrominated diphenyl ethers in maternal serum, umbilical cord serum, colostrum and mature breast milk. Insights from a pilot study and the literature. *Environ Int* 2012;47:121-30.
31. Thomsen C, Stigum H, Froshaug M, Broadwell SL, Becher G, Eggesbo M. Determinants of brominated flame retardants in breast milk from a large scale Norwegian study. *Environ Int* 2010;36(1):68-74.
32. Roosens L, D'Hollander W, Bervoets L, Reynders H, Van CK, Cornelis C, et al. Brominated flame retardants and perfluorinated chemicals, two groups of persistent contaminants in Belgian human blood and milk. *Environ Pollut* 2010;158(8):2546-52.
33. Vizcaino E, Grimalt JO, Glomstad B, Fernandez-Somoano A, Tardon A. Gestational weight gain and exposure of newborns to persistent organic pollutants. *Environ Health Perspect* 2014;122(8):873-9.
34. Frederiksen M, Thomsen C, Froshaug M, Vorkamp K, Thomsen M, Becher G, et al. Polybrominated diphenyl ethers in paired samples of maternal and umbilical cord blood plasma and associations with house dust in a Danish cohort. *Int J Hyg Environ Health* 2010;213(4):233-42.
35. Bramwell L, Fernandes A, Rose M, Harrad S, Pless-Mulloli T. PBDEs and PBBs in human serum and breast milk from cohabiting UK couples. *Chemosphere* 2014;116:67-74.
36. Abdallah MA, Harrad S. Tetrabromobisphenol-A, hexabromocyclododecane and its degradation products in UK human milk: relationship to external exposure. *Environ Int* 2011;37(2):443-8.
37. Braun JM, Kalkbrenner AE, Just AC, Yolton K, Calafat AM, Sjodin A, et al. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study. *Environ Health Perspect* 2014;122(5):513-20.
38. Buttke DE, Wolkin A, Stapleton HM, Miranda ML. Associations between serum levels of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and environmental and behavioral factors in pregnant women. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2013;23(2):176-82.

39. Horton MK, Bousleiman S, Jones R, Sjodin A, Liu X, Whyatt R, et al. Predictors of serum concentrations of polybrominated flame retardants among healthy pregnant women in an urban environment: a cross-sectional study. *Environ Health* 2013;12:23.
40. Foster WG, Gregorovich S, Morrison KM, Atkinson SA, Kubwabo C, Stewart B, et al. Human maternal and umbilical cord blood concentrations of polybrominated diphenyl ethers. *Chemosphere* 2011;84(10):1301-9.
41. Abdelouahab N, Langlois MF, Lavoie L, Corbin F, Pasquier JC, Takser L. Maternal and cord-blood thyroid hormone levels and exposure to polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls during early pregnancy. *Am J Epidemiol* 2013;178(5):701-13.
42. Anses. Rapport d'expertise collective : Evaluation des risques liées à l'exposition aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés - Partie 1 : Efficacité contre le risque d'incendie des retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés. Maisons-Alfort: Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail; 2014.

3.8 Composés perfluorés

La connaissance des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes aux composés perfluorés (PFC) est nécessaire, compte tenu des effets potentiels d'une exposition prénatale à ces polluants pour l'enfant à naître (effets sur la reproduction et le développement neurologique et psychomoteur). Néanmoins, peu de données sur ces niveaux d'imprégnation sont disponibles en France à l'heure actuelle.

Dans le cadre du volet périnatal, les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes aux PFC ont été mesurés dans le sérum, prélevé au moment de l'accouchement. Ces mesures ont été réalisées en 2011 auprès d'un sous-échantillon de femmes enceintes incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe, en France continentale. Au vu du nombre de sujets pour lesquels les PFC ont été dosés et de la non-représentativité de l'échantillon, les résultats d'imprégnation par ces polluants ont été étudiés à titre exploratoire et les déterminants de l'imprégnation n'ont pas été recherchés.

3.8.1 Généralités sur les composés perfluorés

3.8.1.1 Utilisations et réglementations

Les PFC, ou substances perfluoroalkylées (PFAS), sont une large famille de composés aliphatiques fluorés, comportant à la fois une chaîne carbonée perfluorée apolaire (hydrophobe) et un groupement fortement polaire (hydrophile). Cette composition leur confère une stabilité thermique et chimique très élevée ainsi qu'un caractère amphiphile à l'origine de leurs propriétés tensioactives (surfactant). Ils sont ainsi utilisés depuis les années 1950 dans de nombreuses applications industrielles et dans les produits de consommation courante : traitements anti-tâches et imperméabilisants de textiles (vêtements, tapis, etc.), enduits résistants aux matières grasses (emballages alimentaires), revêtements antiadhésifs, cosmétiques, mousses anti-incendie, produits phytosanitaires, fluides hydrauliques pour l'aviation, produits électroniques, chromage dur, etc.

Il existe plusieurs catégories de PFC :

- Les carboxylates d'alkyls perfluorés (PFCA) qui comprennent notamment l'acide perfluorooctanoïque (PFOA), principalement utilisés comme agents actifs dans la production de son sel d'ammonium et du polytétrafluoroéthylène utilisé comme revêtement anti-adhésif (Téflon®) ;
- Les sulfonates d'alkyls perfluorés (PFSA) qui comprennent notamment le sulfonate de perfluorooctane (PFOS), principalement utilisés comme imperméabilisants et enduits résistants aux matières grasses ;
- Les sulfamides d'alkyls perfluorés, qui comprennent notamment le perfluorooctanesulfonamide (PFOSA), et qui sont des précurseurs de la synthèse des autres PFC.

En 2009, le PFOS a été inclus par le Programme des nations unies pour l'environnement (PNUE) dans la liste des substances couvertes par la convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants (POP) et fait ainsi l'objet d'une attention particulière en vue de protéger la santé humaine et l'environnement. En 2015, le PFOA a été inscrit à la liste des substances couvertes par la convention de Stockholm (décision (UE) n° 2015/633 du 20/04/15).

En France, l'usage des PFC (PFOS et PFOA) est encadré depuis 2009, du fait de l'application du règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)

relatif aux restrictions applicables à certaines substances dangereuses. Depuis le 20 juin 2013, ces substances figurent dans la liste des substances dites SVHC (Substance of Very High Concern)⁸¹, nécessitant une déclaration d'utilisation.

La production de certains PFC (PFOS) a été arrêtée depuis 2002 en Europe et aux États-Unis, mais subsiste dans d'autres pays comme la Chine [1]. Ainsi, la majorité des produits contenant des PFC sont produits en dehors de l'Union européenne (UE).

3.8.1.2 Exposition de la population

Comme un grand nombre de POP, la présence des PFC dans l'environnement est uniquement d'origine anthropique et s'explique par leur relargage tout au long du cycle de vie des produits manufacturés dans lesquels ils sont utilisés. Du fait de leur large utilisation et de leurs propriétés chimiques (hydrophobe et hydrophile), les PFC se retrouvent facilement dans tous les compartiments de l'environnement : eau, air, sols et sédiments (en particulier en milieu urbain, à proximité des aéroports et des sites d'entraînement pour la lutte contre les incendies) [2;3]. Les PFC sont également susceptibles de se bioaccumuler chez l'animal et d'être ainsi présents dans la chaîne alimentaire et in fine dans l'organisme humain.

- Les expositions alimentaires

D'après les données de la littérature, l'alimentation (incluant l'eau de boisson) constitue la principale voie d'exposition de la population générale aux PFC, y compris chez les femmes enceintes [4-7]. Selon ces études, cette voie contribuerait à plus de 90 % de l'exposition totale aux PFC. La deuxième étude de l'alimentation totale française (EAT 2), conduite par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), a montré que l'eau et les produits de la mer (poissons, mollusques et crustacés) sont les aliments dans lesquels les PFC sont les plus fréquemment retrouvés aux niveaux de concentration les plus élevés [5]. Selon cette étude, les PFC, en particulier les PFOA et PFOS, sont également retrouvés dans les viandes, volailles, gibiers et charcuteries ainsi que dans les légumes hors pommes de terre et les plats composés. Néanmoins, la plupart des PFC sont rarement mesurés à des niveaux quantifiés dans les aliments ; des concentrations inférieures à la limite de détection ont été reportées dans 98 % des échantillons analysés dans l'étude EAT 2. Le PFOS est le composé perfluoré le plus souvent quantifié dans l'alimentation.

Une contamination de l'alimentation semble également possible du fait de la migration des PFC présents dans les emballages en papier et carton vers les aliments [8].

- L'air intérieur et les poussières domestiques

La présence dans l'air intérieur et les poussières domestiques de PFC constitue également une voie importante d'exposition via l'inhalation ou l'ingestion involontaire de poussières [2;8] ; cette voie d'exposition pouvant, chez certains sujets, compter pour près de 50 % de l'exposition totale [9]. Les PFC volatils, tel que le PFOSA, sont retrouvés dans la phase gazeuse de l'air, tandis que les PFC peu volatils, tel que le PFOA, sont retrouvés dans la phase particulaire de l'air [6]. Le PFOS est le composé présent aux concentrations les plus élevées dans l'air intérieur et les poussières, et celui qui contribue le plus à l'exposition par cette voie (14 %) [8]. Les concentrations en PFC mesurées dans l'air intérieur des bureaux sont généralement plus élevées que celles retrouvées dans l'air intérieur des logements [2]. Cette différence pourrait s'expliquer par la présence dans ces espaces de nombreux équipements en plastiques et textiles contenant des PFC.

Seules quelques données de concentrations en PFC dans les poussières présentes dans les logements, les voitures, les classes d'école et bureaux, sont disponibles en France [10]. Des

⁸¹ Substance jugée préoccupante du fait de propriétés cancérigène, mutagène, reprotoxique et/ou de perturbation endocrinienne et/ou de persistance dans l'environnement et/ou de bioaccumulation dans l'organisme.

premières données de concentrations en PFC dans l'air intérieur et les poussières de logements français seront prochainement produites dans le cadre d'une convention de recherche et de développement, financée par l'Anses, entre l'Inserm et le Centre hospitalier universitaire (CHU) de Rennes [8].

- [Les contacts avec les produits manufacturés](#)

Le contact direct avec les produits manufacturés dans lesquels les PFC sont utilisés, peut constituer une source d'exposition via l'absorption cutanée et l'ingestion involontaire de particules contaminées (contact main-bouche) [8]. Cette voie d'exposition concerne essentiellement le contact avec les textiles, en particulier les vêtements qui constituent la principale source d'utilisation des PFC (au niveau mondial près de 50 % des PFC produits sont utilisés pour la fabrication des vêtements) ; parmi les vêtements, ceux pour la pratique du ski contiennent le plus de PFC [11]. Le relargage des PFC présents dans les vêtements augmente lors du lavage [11;12].

- [Les expositions professionnelles](#)

Des expositions professionnelles peuvent également avoir lieu dans les usines de production, les métallurgies réalisant du chromage dur, les industries textiles, les sites d'entraînement à la lutte contre les incendies ou encore les sites de traitement des déchets [2;7].

- [La grossesse et l'allaitement](#)

Il existe une exposition prénatale aux PFC, en particulier aux PFOS, PFOA, PFNA et PFHxS, via leur passage à travers la barrière placentaire. Chez l'animal, des études ont montré que les PFC traversant la barrière placentaire sont ensuite principalement retrouvés dans le foie du fœtus [7]. Les niveaux de PFC mesurés dans le sang du cordon sont globalement plus faibles que ceux mesurés dans le sérum maternel, à l'exception des concentrations en PFOA qui sont équivalentes dans les deux matrices [13;14].

L'exposition des nourrissons aux PFC se poursuit après la naissance à travers l'allaitement maternel. Néanmoins, les concentrations en PFC mesurées dans le lait maternel sont entre 20 fois et 150 fois plus faibles que celles mesurées dans le sérum maternel [15]. Ainsi, cette voie d'exposition semble plus limitée que pour les autres POP, tels que les dioxines, furanes, PCB et les retardateurs de flamme bromés (RFB).

Le transfert des PFC vers le sang du cordon ou le lait maternel est variable selon les composés et dépend de longueur de la chaîne carbonée et de la polarité de la molécule. Il est ainsi plus élevé pour le PFOA que pour le PFOS [15].

[3.8.1.3 Devenir dans l'organisme](#)

L'absorption, la distribution et le métabolisme des PFC ont été peu étudiés et seules des données issues d'études chez l'animal (principalement chez le rat), sont actuellement disponibles.

a. [Absorption et distribution](#)

Lors d'une exposition alimentaire, l'absorption des PFC ingérés est quasiment complète (comprise entre 50 % et 95 %) et instantanée (demi-vie d'absorption inférieure à 2 heures) [2;7;16;17]. Une fois absorbés, les PFC se distribuent majoritairement dans le foie, le sang, les poumons, les reins et les os. Contrairement à la majorité des POP, les PFC n'étant qu'en partie lipophiles s'accumulent peu dans les tissus adipeux. La bioaccumulation dans l'organisme semble néanmoins dépendre des composés (mise en évidence d'une

bioaccumulation du PFOSA dans le foie) et du mode d'exposition (mise en évidence d'une bioaccumulation en cas d'exposition répétée).

Aucune étude expérimentale n'a permis d'estimer chez l'homme ou l'animal le taux d'absorption et la distribution des PFC lors d'une exposition par voie respiratoire ou cutanée. Des études conduites chez le rat ont néanmoins mis en évidence l'existence d'une absorption rapide du PFOA lors d'une exposition par inhalation (demi-vie d'absorption estimée à environ 1 heure) [16].

Selon les connaissances actuelles, il n'existe pas de mécanisme de métabolisation des PFC [18].

b. Élimination

La principale voie d'élimination des PFC absorbés par voie orale est biliaire ; néanmoins, l'élimination urinaire des PFC semble négligeable, des estimations montrant que moins de 0,1% des PFC absorbés sont présents dans les urines [2;16]. Aucune étude n'a permis de déterminer la cinétique d'élimination des PFC suite à une exposition par inhalation ou par contact cutané.

Les demi-vies d'élimination des PFC, estimées chez des sujets exposés professionnellement, sont comprises entre 4 ans et 9 ans. Ces demi-vies d'élimination dépendent à la fois de la taille de la chaîne carbonée des composés (augmentation pour les chaînes carbonées longues), de l'âge du sujet (augmentation avec l'âge) et le sexe (plus rapide chez les hommes par rapport aux femmes) [19].

Chez les femmes, la grossesse et l'allaitement constituent des voies d'élimination importantes des PFC qui peuvent alors être transmis au nourrisson. En effet, des études ont mis en évidence une diminution de la charge corporelle des mères avec la parité [13;20].

c. Métabolisme pendant la grossesse

L'effet de la grossesse sur la métabolisation et l'élimination des PFC est peu connu. Néanmoins, les modifications physiologiques au cours de la grossesse (augmentation du volume sanguin et diminution du taux d'albumine) sont susceptibles de modifier les concentrations sériques des PFC. Plusieurs études ont mis en évidence l'existence d'une diminution des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les PFC au cours de la grossesse qui pourrait s'expliquer par ces modifications physiologiques [21;22].

3.8.1.4 Effets sanitaires

À l'exception des PFOS et PFOA, il existe peu d'études ayant permis d'estimer l'impact sanitaire d'une exposition aux autres PFC. Des études épidémiologiques ont rapporté des effets des PFOS et PFOA sur la reproduction : altération de la fertilité et de la morphologie spermatique [7;18]. Par ailleurs, un effet de l'exposition prénatale au PFOA sur le poids à la naissance a été mis en évidence [7]. Des études expérimentales conduites chez le rat ont mis en évidence l'existence d'effets sur le développement de la glande mammaire, lié à une modification de la sensibilité aux hormones stéroïdes, lors d'une exposition prénatale au PFOA [7].

3.8.1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques des composés perfluorés

Les PFC se lient facilement avec l'albumine et d'autres protéines sériques ce qui explique que les PFC circulant dans l'organisme sont principalement répartis dans le sérum [7;16]. Ainsi, les concentrations urinaires sont inférieures à 1 % des concentrations mesurées dans le sérum

[19]. De ce fait, l'évaluation de l'imprégnation par les PFC est préférentiellement basée sur des dosages sériques.

L'existence de formes ramifiées de certains PFC, en particulier du PFOS, a été mise en évidence en 2001 [6]. Or, il est estimé que la proportion des formes ramifiées du PFOS représente entre 27 % et 44 % de l'imprégnation sérique totale [18]. La prise en compte ou non des formes ramifiées des PFC pourrait être à l'origine de disparités entre les niveaux mesurés dans les différentes études.

Compte-tenu des demi-vies d'élimination des PFC dans l'organisme, le dosage biologique de ces composés traduit la dose interne accumulée au cours des années antérieures au prélèvement.

Plusieurs études ont montré qu'il existait une bonne corrélation entre les niveaux de PFC mesurés dans le sérum maternel, le sang du cordon et le lait maternel [22-25] ; les niveaux dosés dans le sérum maternel semblent constituer donc un bon indicateur de l'exposition du fœtus. Les niveaux mesurés dans le sang du cordon et le lait maternel sont cependant généralement plus faibles que dans le sérum maternel : entre 1,2 et 3 fois inférieurs pour le sang du cordon et entre 20 et 150 fois inférieurs pour le lait maternel [15;18].

Il n'existe pas à l'heure actuelle de seuil sanitaire appliqué à la biosurveillance (valeur seuil, HBM I et II ou Biomonitoring équivalent) pour les PFC (cf. § 1.3.2.2). Il n'existe pas de valeurs de référence pour la population générale française, néanmoins des valeurs de référence (généralement la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la concentration du PFC sur une population représentative au niveau national) ont été établies par la Commission allemande de biosurveillance pour le PFOS et PFOA dans le plasma (respectivement égales à 20 ng/mL et 10 ng/mL pour les femmes) [26]. Les concentrations en PFOS et PFOA mesurées dans le sérum et le plasma étant identiques (ratio 1 :1 quel que soit le niveau de concentration) [27], ces valeurs de référence peuvent être utilisées pour des mesures réalisées dans le sérum.

3.8.2 Résultats des analyses descriptives

3.8.2.1 Résultats de dosages

Parmi les 441 femmes enceintes disposant de sérum pour le dosage des PFC, 164 ont été exclues du fait d'anomalies de volumétrie (33), d'anomalies d'hémolyse (124), d'anomalies d'identification (6) et de tube cassé lors de la réalisation du dosage (1). Au final, 277 femmes enceintes ont fait l'objet d'un dosage de PFC. Ces femmes faisaient également l'objet d'un dosage des retardateurs de flamme bromés. Il existait un défaut de couverture au niveau régional des femmes enceintes incluses dans Elfe sélectionnées pour un dosage des PFC. Ainsi, les résultats d'imprégnation par ces polluants ne sont pas représentatifs de la population des femmes enceintes ayant accouché en France en 2011. Les résultats présentés dans ce rapport ne sont pas pondérés.

Les taux de détection et de quantification des PFC étaient variables selon les congénères (taux compris entre 0 % et 100 %). La distribution (pourcentage de quantification, moyenne géométrique et 95ème percentile) des différents biomarqueurs de PFC mesurés dans le sérum maternel est présentée dans le tableau 36. Pour chacun des biomarqueurs pour lesquels la moyenne géométrique a pu être calculée, les distributions détaillées par classe d'âges des résultats d'imprégnation sont présentées en annexe 14.

La moyenne géométrique de la concentration sérique totale des PFC observée chez les 277 femmes enceintes ayant fait l'objet d'un dosage était égale à 7,7 µg/L, soit 780 ng/g de lipides (résultats non pondérés). Le 95ème percentile était égal à 16,2 µg/L, soit 1 604 ng/g de lipides

(résultats non pondérés). Les PFOA et PFOS étaient les biomarqueurs les plus souvent quantifiés et aux concentrations les plus élevées, respectivement égales à 1,5 µg/L et 3,1 µg/L. Les autres principaux contributeurs de l'imprégnation par les PFC étaient le PFHxS, le PFNA et le PFDA. Ces cinq biomarqueurs contribuaient à près de 80 % du profil d'exposition totale aux PFC. Ces observations sont cohérentes avec les résultats des précédentes études d'imprégnation par les PFC, y compris en France [15;35].

I TABLEAU 36 I

Distributions des concentrations sériques en PFC (en µg/L) chez les femmes sélectionnées pour le dosage (résultats non pondérés)

Biomarqueur	n	%>LOQ	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P95
PFBA	277	0	NC*	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
PFPeA	277	0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
PFHxA	277	0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
PFHpA	277	0,4	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
PFOA	277	100	1,49	[1,39 ; 1,59]	0,69	1,07	1,51	2,14	3,70
PFNA	277	100	0,52	[0,49 ; 0,55]	0,30	0,39	0,48	0,65	1,34
PFDA	277	67,9	0,26	[0,24 ; 0,28]	<LOQ	<LOQ	0,25	0,34	0,76
PFUnA	277	30,3	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,21	0,36
PFDoA	277	0,4	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
PFBS	277	0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
PFHxS	277	99,6	0,74	[0,68 ; 0,79]	0,34	0,49	0,73	1,05	2,10
PFHpS	277	7,2	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	0,24
PFOS	277	100	3,07	[2,87 ; 3,27]	1,50	2,12	2,96	4,32	7,85
PFDS	277	0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Et-PFOA-AcOH	277	0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Me-PFOA-AcOH	277	1,4	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
PFOSA	277	0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Σ PFC	277	-	7,66	[7,29 ; 8,05]	4,79	5,67	7,49	9,75	16,24

Distributions des concentrations sériques en PFC (en ng/g lip) chez les femmes enceintes sélectionnées pour le dosage (résultats non pondérés)

Biomarqueur	n	%>LOQ	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P95
PFBA	277	0	NC*	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
PFPeA	277	0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
PFHxA	277	0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
PFHpA	277	0,4	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ
PFOA	277	100	152	[143 ; 162]	73	108	152	221	364
PFNA	277	100	53	[50 ; 56]	29	38	51	70	126
PFDA	277	67,9	27	[25 ; 29]	<LOQ	<LOQ	25	35	77
PFUnA	277	30,3	NC	NC	<LOQ	<LOQ	<LOQ	21	37
PFDoA	277	0,4	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
PFBS	277	0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
PFHxS	277	99,6	75	[70 ; 81]	34	50	71	108	240
PFHpS	277	7,2	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOQ	237
PFOS	277	100	313	[29 ; 34]	151	216	308	427	827
PFDS	277	0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Et-PFOA-AcOH	277	0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Me-PFOA-AcOH	277	1,4	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
PFOSA	277	0	NC	NC	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Σ PFC	277	-	780	[742 ; 823]	462	591	756	1 027	1 604

* NC : non calculé en raison de faible taux de quantification (inférieur à 60 %)

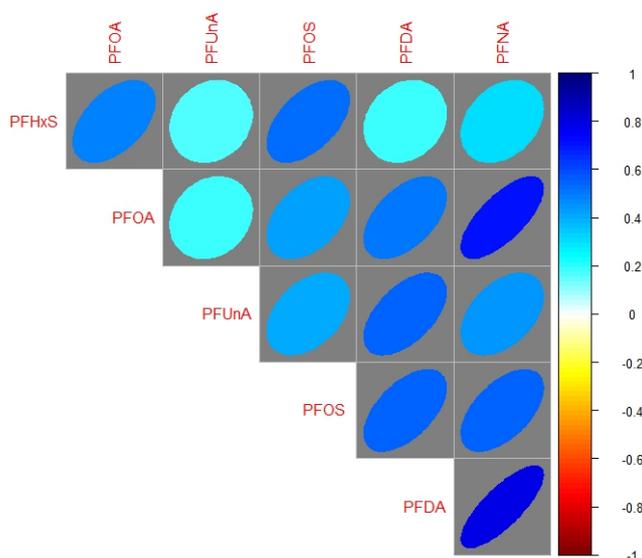
3.8.2.2 Corrélations entre les niveaux de concentration des PFC

Le profil d'imprégnation des 277 femmes enceintes sélectionnées pour le dosage des PFC a été étudié. Compte-tenu des taux de censure importants pour certains composés, seules les corrélations entre le PFOA, PFNA, PFDA, PFUnA, PFHxS et PFOS ont été étudiées. La figure 1 présente les coefficients de corrélation entre les concentrations sériques de ces sept PFC mesurées chez un même sujet (corrélation de Spearman) ; la couleur représente l'intensité de la corrélation linéaire et la forme en ellipse est inversement proportionnelle à l'incertitude entourant cette corrélation. Ainsi l'interprétation des corrélations entre les composés se fait de la façon suivante : la corrélation entre le PFHxS et le PFUnA, située sur le graphique en 1ère ligne et 2ème colonne, est proche de 0 (couleur blanche) et l'incertitude autour de celle-ci est très élevée (large ellipse). A contrario, la corrélation entre le PFDA et le PFNA située sur le graphique en dernière ligne dernière colonne, est positive et proche de 1 (couleur bleu foncé) et son incertitude est faible (ellipse très resserrée).

Généralement, les sept PFC quantifiés étaient peu corrélés entre eux. Seules de fortes corrélations étaient observées pour PFOA-PFNA et pour le PFNA-PFDA ; ces trois composés appartenant à la même catégorie de carboxylates d'alkyls perfluorés. Cette absence de corrélation, mise en évidence dans d'autres études [23], pourrait s'expliquer par la diversité des sources d'exposition aux PFC, connus pour être utilisés dans de nombreux domaines. Ainsi, la mesure d'un seul composé ne permettait pas d'estimer à elle seule l'imprégnation totale des femmes sélectionnées pour le dosage des PFC dans le cadre du volet périnatal.

FIGURE 4 I

Profil d'imprégnation des femmes enceintes sélectionnées pour le dosage des PFC (n=277)



3.8.2.3 Valeurs élevées

L'analyse des caractéristiques des femmes enceintes les plus exposées est réalisée uniquement à des fins d'illustration et de discussion des potentielles sources d'exposition susceptibles d'être à l'origine de surexpositions. Cette analyse n'a pas pour objectif de donner une interprétation individuelle des niveaux d'imprégnation élevés, et ne se substitue pas à l'analyse multivariée des facteurs déterminants les niveaux d'imprégnation.

Le 75^e percentile de la distribution de la concentration sérique totale en PFC était égal à 9,7 µg /L (soit 1 027 ng/g de lipides). Parmi les 70 femmes enceintes dépassant cette valeur, le pourcentage de femmes primipares était plus élevé (67 %) par rapport à celui observé chez les autres femmes de l'échantillon (47 %) ($p=0,03$, test du χ^2). Le pourcentage de femmes n'ayant jamais allaité était par conséquent également plus important chez les femmes les plus imprégnées (83 %) par rapport aux autres femmes de l'échantillon (69 %). Ces observations étaient cohérentes avec les déterminants mis en évidence chez les femmes enceintes dans le cadre de la cohorte Moba (Norwegian Mother and Child Cohort Study) [36].

Aucune autre source d'exposition connue dans la littérature et renseignée dans notre étude (par exemple, consommation de poissons et de coquillages et crustacés) n'a été identifiée chez les femmes les plus imprégnées au sein de l'échantillon d'étude.

Par ailleurs, parmi les 277 femmes enceintes ayant fait l'objet d'un dosage des PFC, 84 dépassaient la valeur seuil HBM-1 proposée par la Commission allemande de biosurveillance pour le PFOA en population générale (2 µg/L) et 46 dépassaient la valeur HBM-I proposée pour le PFOS en population générale (5 µg/L). La valeur HBM-1 est considérée par la Commission allemande de biosurveillance qui a proposé cette valeur comme un niveau de contrôle. En l'absence de niveau HBM-2 pour le PFOA et le PFOS, la Commission allemande de biosurveillance recommande qu'en cas de dépassement de la valeur HBM-1, une vérification du résultat de dosage soit faite à travers la réalisation de nouvelles mesures. Si le dépassement de la valeur HBM-1 est confirmé, la Commission allemande de biosurveillance préconise d'entreprendre une démarche afin d'identifier les sources potentielles d'exposition, de les éliminer ou de les réduire. Toutefois, la réalisation de dosages de PFC dans le sérum n'est pas réalisable en routine en France et il n'existe pas à l'heure actuelle de préconisations concernant des mesures de prévention des expositions aux PFC. De plus, les valeurs HBM-I proposées par la Commission allemande de biosurveillance pour le PFOA et le PFOS concernent les concentrations mesurées dans le plasma au sein de la population générale, ce qui peut conduire à des difficultés d'interprétation de résultats de concentrations sériques des PFC mesurées chez des femmes enceintes. Aussi, devant cette situation, aucun retour vers les femmes concernées n'a été effectué par l'UM Elfe.

3.8.2.4 Niveaux d'imprégnation par les PFC mesurés dans les études antérieures

Compte tenu de la modification des niveaux de concentration en PFC au cours de la grossesse, en lien avec la diminution du taux d'albumine pendant cette période [21;22], seules les études concernant les femmes enceintes ont été retenues pour les comparaisons nationales et internationales. Or, ces études sont très peu nombreuses. De plus, les données disponibles sont hétérogènes compte-tenu des composés étudiés (les PFOS et PFOA étant les composés majoritairement étudiés), des matrices biologiques analysées (sérum, sang du cordon, plasma) ou encore des différences méthodologiques (analyses des formes linéaire et/ou ramifiées, limites de détection et de quantification). Ces éléments rendent difficiles la comparaison des données d'imprégnation et l'identification des congénères qui contribuent le plus au profil d'imprégnation totale. Les PFC étant peu lipophiles, les résultats non ajustés sur les lipides sériques ont été utilisés pour la comparaison entre les études.

a. Niveaux mesurés en France

En France, une seule étude antérieure a permis d'estimer les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par certains PFC. Il s'agit de l'étude Contreperf, dans laquelle des dosages de PFC (PFBA, PFBS, PFDA, PFDS, PFHpA, PFHpS, PFHxA, PFHxS, PFNA, PFOA, PFOS, PFFA, PFUnA, PFTeDA, PFTrDA, PFDoA et PFOSi) ont été réalisés auprès de 102 femmes recrutées entre 2010 et 2013, lors de leur accueil au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse en vue d'un accouchement programmé par césarienne [15]. Les dosages étaient effectués conjointement dans le sérum maternel, le sang du cordon et le lait maternel. Dans

cette étude, seules les formes linéaires des PFC étaient analysées. Parmi les PFC étudiés, sept (PFHxS, PFHpS, PFOS, PFOA, PFNA, PFDA et PFUnA) étaient quantifiés dans la quasi-totalité des échantillons (entre 50 % et 100 %), tandis que les pourcentages de quantification des autres PFC (PFBA, PFBS, PFDS, PFHpA, PFHxA, PFPA, PFTeDA, PFTrDA, PFDoA et PFOSi) étaient très faibles (entre 0 % et 1 %). Les taux de quantification des PFC mesurés dans le volet périnatal étaient généralement identiques à ceux observés dans l'étude Contreperf, voire inférieurs pour les PFHpS, PFDA et PFUnA. Le profil d'imprégnation par les PFC, ainsi que les concentrations sériques moyennes (médiane) et élevées (P95) étaient similaires entre ces deux études (cf. tableau 37).

En 2007, dans le cadre de l'étude pilote Elfe, certains PFC (PFBA, PFPA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PDDeA, PFUnA, PFDoA, PFBS, PFHxS, PFHpS, PFOS, PFDeS) ont été dosés dans le lait maternel de 48 mères résidant en Ile-de-France et en région Rhône-Alpes [37;38]. Seules les formes linéaires étaient analysées dans cette étude. A l'exception des PFOA, PFOS et PFHxS, quantifiés dans près de 100 % des échantillons, les pourcentages de quantification des autres PFC étaient très faibles (entre 0 % et 12,5 %). Une seconde étude, conduite entre 2007 et 2010 a fourni des données de concentrations des formes linéaires des PFBS, PFHxS, PFHpS, PFOS, PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnA, PFDoA et PFOSi. Les analyses ont été réalisées dans 30 échantillons de lait maternel recueillis dans plusieurs lactariums français. Seules le PFOA et le PFOS étaient mesurés à des niveaux quantifiables (taux de quantification de 100 %).

A titre indicatif, les mesures réalisées dans le lait maternel ont été converties en concentrations sériques équivalentes à partir des ratios disponibles dans la littérature [15;23;25;39]. Ces résultats sont présentés dans le tableau 37.

b. Niveaux mesurés dans les études étrangères

Une dizaine d'études conduites notamment en Europe, aux États-Unis, au Canada et au Japon ont mesuré les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les PFC [40-47]. Toutes n'ont cependant pas recherché les mêmes substances et n'ont pas analysé les mêmes matrices (sérum maternel, sang du cordon, lait maternel). Pour la comparaison des résultats du volet périnatal avec les études similaires conduites à l'étranger, seuls les PFOA, PFOS, PFHxS et PFNA, PFC les plus fréquemment étudiés et mesurés dans le sérum ou le plasma à des niveaux quantifiables, ont été étudiés.

Les études retenues pour la comparaison et leurs résultats sont synthétisés dans le tableau 38. Les niveaux d'imprégnation par les PFOA, PFOS, PFHxS et PFNA mesurés dans le sérum maternel des femmes enceintes à l'étranger étaient respectivement compris entre 1,4 µg/L [42] et 5,5 µg/L [40] pour le PFOA, entre 3,9 µg/L [43] et 13,0 µg/L [40 ; 44] pour le PFOS, entre 0,3 µg/L [43] et 1,6 µg/L [46] pour le PFHxS et entre 0,4 µg/L [44] et 1,2 µg/L [45] pour le PFNA. Les niveaux les plus élevés étaient systématiquement observés aux États-Unis. L'information relative aux formes chimiques analysées (linéaire et/ou ramifiées) dans ces études était rarement précisée ; seules les mesures réalisées dans le cadre de la cohorte mère-enfant norvégienne Moba (Norwegian Mother and Child Cohort Study) semblaient considérer à la fois les formes linéaire et ramifiée du PFOS.

I TABLEAU 37 I

Niveaux d'imprégnation (réels ou estimés) en PFC observé en France chez les femmes enceintes ou allaitantes (en µg/L de sérum)

Étude	Volet périnatal			Contreperf [15]			Pilote Elfe [37;38]			Kadar et al., 2011 [49]		
Année	2011			2010-2013			2007			2007-2010		
Population	Femmes enceintes			Femmes enceintes (Toulouse)			Femmes allaitantes (Ile-de-France, Rhône-Alpes)			Femmes allaitantes		
Matrice	Sérum maternel			Sérum maternel			Lait maternel			Lait maternel		
Effectif	277			100			47			30		
Biomarqueur	%>LOQ (LOQ)	Med (µg/L)	P95	%>LOQ (LOQ)	Med (µg/L)	P95	%>LOQ (LOQ)	Med dans le lait maternel [sérum]†	P95 dans le lait maternel [sérum]†	%>LOQ (LOQ)	Med dans le lait maternel [sérum]†	P95
Carboxylates d'alkyls perfluorés												
PFBA	0 (0,6)	NC*	<LOQ	0 (0,38)	NC*	ND†	17 (0,07)	NC	0,086	ND	ND	ND
PFPeA	0 (0,3)	NC	<LOD	0 (0,24)	NC	ND	0 (0,09)	NC	<LOQ	ND	ND	ND
PFHxA	0 (0,3)	NC	<LOD	0 (0,12)	NC	ND	2 (0,05)	NC	<LOQ	ND	ND	ND
PFHpA	0 (0,2)	NC	<LOQ	0 (0,24)	NC	ND	2 (0,07)	NC	<LOQ	ND	ND	ND
PFOA	100 (0,2)	1,5	3,7	100 (0,3)	1,0	ND	98 (0,03)	0,08 [2,5]	0,15 [5,0]	100 (0,03)	0,06 [1,9]	NC
PFNA	100 (0,15)	0,5	1,3	98 (0,3)	0,4	ND	2 (0,05)	NC	<LOQ	ND	ND	ND
PFDA	68 (0,02)	0,2	0,8	93 (0,4)	<LOQ	ND	0 (0,15)	NC	<LOQ	ND	ND	ND
PFUnA	30 (0,18)	<LOQ	0,4	79 (0,35)	<LOQ	ND	0 (0,3)	NC	<LOQ	ND	ND	ND
PFDoA	0 (0,3)	NC	<LOD	1 (0,2)	NC	ND	0 (0,15)	NC	<LOQ	ND	ND	ND
Sulfonates d'alkyls perfluorés												
PFBS	0 (0,3)	NC	<LOD	1 (0,2)	NC	ND	0 (0,15)	NC	<LOQ	ND	ND	ND
PFHxS	100 (0,15)	0,7	2,1	99 (0,3)	0,6	ND	100 (0,03)	0,05 [5,0]	0,06 [5,7]	0 (0,03)	NC	ND
PFHpS	7 (0,21)	<LOQ	0,2	50 (0,4)	<LOQ	ND	0 (0,1)	NC	<LOQ	ND	ND	ND
PFOS	100 (0,15)	3,0	7,9	100 (0,3)	3,1	ND	90 (0,02)	0,08 [7,9]	0,24 [24]	100 (0,02)	0,07 [7,4]	NC
PFDS	0 (0,3)	NC	<LOD	0 (0,12)	NC	ND	0 (0,3)	NC	<LOQ	ND	ND	ND
Perfluorosulfamides (en µg/L)												
Et-PFOSA-AcOH	0 (0,3)	NC	<LOD	ND†	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Me-PFOSA-AcOH	1 (0,3)	NC	<LOD	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
PFOSA	0 (0,3)	NC	<LOD	0 (0,24)	NC	NC	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Σ PFC	-	7,7	16,2	-	5,7	NC		ND	ND	ND	ND	ND

* NC : non calculé en raison de taux de censure trop élevé ; † ND : non disponible car non étudié ou présenté dans l'étude citée ; ‡ : valeurs estimées à partir des ratios disponibles dans la littérature

I TABLEAU 38 I

Niveaux d'imprégnation en PFOA, PFOS, PFHxS et PFNA observés dans le volet périnatal et à l'étranger chez les femmes enceintes (en µg/L de sérum)

Pays	Étude	Population	Année	Matrice	Effectif	%>LOD (LOD)	Médiane	P95
PFOA								
France	Volet périnatal	Femmes enceintes à l'accouchement	2011	Sérum	277	100	1,5	3,7
Allemagne	Fromme H. et al., 2010 [41]	Femmes enceintes à l'accouchement	2007-2009	Sérum	44	100 (0,4)	2,4	NC*
Norvège	Moba [44]	Femmes enceintes (milieu de grossesse)	2003-2004	Plasma	891	100 (0,05)	2,3	4,4
Ukraine, Pologne, Groenland	Inuendo [42]	Femmes enceintes	2002-2004	Sérum	1 106	ND† (0,04)	1,4	ND†
Canada	Mirec [46]	Femmes enceintes (1 ^{er} trimestre)	2008-2011	Plasma	1 743	100 (0,1)	1,7	NC*
États-Unis (New-York)	Saraeh [45]	Femmes enceintes	2005-2008	Sérum	28	100 (0,1)	2,9	ND†
États-Unis (Cincinnati)	Home Study [40]	Femmes enceintes	2003-2006	Sérum	175	100 (ND†)	5,5	13
États-Unis	Nhanes [47]	Femmes enceintes	2003-2004	Sérum	76	99 (0,1)	2,6	5,6
Japon	Okada E. et al., 2013 [43]	Femmes enceintes	2011	Plasma	150	ND†	1,4	ND†
PFOS								
France	Volet périnatal	Femmes enceintes à l'accouchement	2011	Sérum	277	100	3,0	7,9
Allemagne	Fromme H. et al., 2010 [41]	Femmes enceintes à l'accouchement	2007-2009	Sérum	38	100 (0,1)	5,2	NC
Norvège	Moba [44]	Femmes enceintes (milieu de grossesse)	2003-2004	Plasma	891	100 (0,05)	13,0†	24,3†
Ukraine, Pologne, Groenland	Inuendo [42]	Femmes enceintes	2002-2004	Sérum	1 106	ND†(0,2)	10,0	ND†
Canada	Mirec [46]	Femmes enceintes (1 ^{er} trimestre)	2008-2011	Plasma	1 743	100 (0,3)	4,7	NC*
États-Unis (New-York)	Saraeh [45]	Femmes enceintes	2005-2008	Sérum	28	100 (0,2)	8,2	ND†
États-Unis (Cincinnati)	Home Study [40]	Femmes enceintes	2003-2006	Sérum	175	100 (ND†)	13,0	27
Japon	Okada E. et al., 2013 [43]	Femmes enceintes	2011	Plasma	150	ND†	3,9	ND†
PFHxS								
France	Volet périnatal	Femmes enceintes à l'accouchement	2011	Sérum	277	100	0,7	2,1
Allemagne	Fromme H. et al., 2010 [41]	Femmes enceintes à l'accouchement	2007-2009	Sérum	44	98 (0,2)	0,5	NC*
Norvège	Moba [44]	Femmes enceintes (milieu de grossesse)	2003-2004	Plasma	891	100 (0,05)	0,6	1,9
Canada	Mirec [46]	Femmes enceintes (1 ^{er} trimestre)	2008-2011	Plasma	1743	96 (0,2)	1,0	NC*
États-Unis (New-York)	Saraeh [45]	Femmes enceintes	2005-2008	Sérum	28	100 (0,1)	0,9	ND†
États-Unis (Cincinnati)	Home Study [40]	Femmes enceintes	2003-2006	Sérum	175	100	1,6	5
Japon	Okada E. et al., 2013 [43]	Femmes enceintes	2011	Plasma	150	ND†	0,3	ND†
PFNA								
France	Volet périnatal	Femmes enceintes à l'accouchement	2011	Sérum	277	100	0,5	1,34
Allemagne	Fromme H. et al., 2010 [41]	Femmes enceintes à l'accouchement	2007-2009	Sérum	44	98 (0,2)	0,5	NC*
Norvège	Moba [44]	Femmes enceintes (milieu de grossesse)	2003-2004	Plasma	891	100 (0,05)	0,4	0,8
États-Unis (New-York)	Saraeh [45]	Femmes enceintes	2005-2008	Sérum	28	100 (0,1)	1,2	ND†
États-Unis (Cincinnati)	Home Study [40]	Femmes enceintes	2003-2006	Sérum	175	100 (ND†)	0,9	1,9

* NC : Non calculé ; †ND : Non disponible ; † Niveaux prenant en compte les formes linéaire et ramifiées du PFOS

3.8.3 Discussion

Le profil d'imprégnation par les PFOA, PFOS, PFHxS et PFNA observé dans le volet périnatal était identique à celui observé dans les seules études française (une seule étude disponible) et étrangères ayant mesuré conjointement ces quatre composés perfluorés dans le sérum. Ainsi, le PFOS était le principal contributeur de l'imprégnation totale aux PFC suivi du PFOA, du PFHxS puis du PFNA.

Les concentrations sériques en PFC mesurées dans le volet périnatal étaient du même ordre de grandeur, voire légèrement inférieurs pour le PFOS, à celles observées dans les études similaires conduites en France et à l'étranger. En particulier, les niveaux étaient très proches de ceux mesurés dans le cadre des études conduites entre 2008 et 2013 en France (étude Contreperf) [15], au Canada (Mirec) [46] et au Japon [43]. Bien qu'exploratoires, ces résultats semblaient cohérents avec la tendance à la diminution des niveaux d'imprégnation par le PFOS observée depuis 2002, date de l'arrêt de sa production industrielle, en Europe et aux États-Unis [18;48]. Cette tendance ne semblait pas transposable aux autres composés perfluorés (PFOA, PFNA, PFHxS), ni aux précurseurs des PFC qui, par des mécanismes de dégradation, sont susceptibles de conduire à une exposition aux mêmes substances. Outre la diminution potentielle des expositions à certains PFC en lien avec les réglementations et/ou décisions industrielles, l'amélioration des performances analytiques (diminution des seuils de détection, diminution du « bruit de fond ») pourrait également expliquer les diminutions des concentrations lorsque les dosages ont été réalisés à plusieurs années d'intervalles. De plus, la difficulté à connaître précisément les mélanges de PFC employés industriellement dans les différents pays et les formes de PFC analysées (linéaire et/ou ramifiées), complique l'interprétation des tendances géographique et temporelle observées. *

3.8.4 Conclusion

Le volet périnatal a permis d'estimer l'imprégnation sérique par certains PFC chez un sous-échantillon de 277 femmes enceintes incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe. En raison d'un défaut de couverture au niveau régional, ces 277 femmes n'étaient pas représentatives des femmes enceintes ayant accouché en France continentale en 2011.

Chez toutes les femmes ayant fait l'objet d'un dosage de PFC, au moins un composé était présent à un niveau de concentration quantifiable. La concentration sérique totale en PFC, observée chez les 277 femmes enceintes, s'élevait en moyenne (moyenne géométrique) à 7,7 µg/L, soit 780 ng/g de lipides (résultats non pondérés). Parmi les 17 PFC étudiés, le PFOS, le PFOA, le PFHxS, le PFNA et le PFDA présentaient à la fois les taux de quantification et les niveaux de concentration les plus élevés. Ces cinq substances présentaient à elles seules près de 80 % de l'imprégnation totale par les PFC chez les femmes enceintes ayant fait l'objet d'un dosage biologique.

Le profil d'imprégnation et les niveaux d'imprégnation observés dans le volet périnatal étaient cohérents avec ceux observés dans les études similaires conduites en France et à l'étranger. L'interprétation des résultats doit néanmoins tenir compte des différences entre les populations d'étude qui n'étaient pas représentatives au niveau national.

Références bibliographiques

1. Anses. Connaissances relatives à la réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des Perfluorés (Tome 1). 14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex: 2015. 75 p.
2. Danish Environmental Protection Agency. Perfluoroalkylated substances: PFOA, PFOS and PFOSA - Evaluation of health and proposal of a health based quality criterion for drinking water, soil and ground water. Copenhagen, Denmark: 2015.
3. Pistocchi A, Loos R. A map of European emissions and concentrations of PFOS and PFOA. Environ Sci Technol 2009;43(24):9237-44.
4. Anses. Connaissances relatives aux données de contamination et aux expositions par des composés de la famille des Perfluorés (Tome 2). 14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex: 2015. 150 p.
5. Anses. Avis de l'Anses - Rapport d'expertise : Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) - Tome 1 Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes. Maisons-Alfort: 2011.
6. Fromme H, Tittlemier SA, Volkel W, Wilhelm M, Twardella D. Perfluorinated compounds--exposure assessment for the general population in Western countries. Int J Hyg Environ Health 2009;212(3):239-70.
7. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Reproduction et environnement - Exerptise collective. Chapitre VIII : Composés perfluorés. 2011. 597 p.
8. Anses. Connaissances relatives aux données de contamination et aux expositions par des composés de la famille des Perfluorés (Tome 2). 14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex: 2015. 150 p.
9. Haug LS, Huber S, Becher G, Thomsen C. Characterisation of human exposure pathways to perfluorinated compounds--comparing exposure estimates with biomarkers of exposure. Environ Int 2011;37(4):687-93.
10. Goosey E, Harrad S. Perfluoroalkyl compounds in dust from Asian, Australian, European, and North American homes and UK cars, classrooms, and offices. Environ Int 2011;37(1):86-92.
11. Danish Environmental Protection Agency. Polyfluoroalkyl substances (PFASs) in textiles for children - Survey of chemical substances in consumer products No. 136, 2015. Copenhagen, Denmark: 2015.
12. Knepper TP, Frömel T, Gremmel C, Van Driezum I, Weil H. Understanding the exposure pathways of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) via use of PFASs-containing products – risk estimation for man and environment. Federal Environment Agency (Umweltbundesamt) Wörlitzer Platz 1068 44 Dessau-Roßlau Germany; 14 A.D. 139 p.

13. Lee YJ, Kim MK, Bae J, Yang JH. Concentrations of perfluoroalkyl compounds in maternal and umbilical cord sera and birth outcomes in Korea. *Chemosphere* 2013;90(5):1603-9.
14. Monroy R, Morrison K, Teo K, Atkinson S, Kubwabo C, Stewart B, et al. Serum levels of perfluoroalkyl compounds in human maternal and umbilical cord blood samples. *Environ Res* 2008;108(1):56-62.
15. Cariou R, Veyrand B, Yamada A, Berrebi A, Zalko D, Durand S, et al. Perfluoroalkyl acid (PFAA) levels and profiles in breast milk, maternal and cord serum of French women and their newborns. *Environ Int* 2015;84:71-81.
16. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for perfluoroalkyls. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services - Public Health Service; 2015. 574 p.
17. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts-Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain. EFSA-Q-2004-163. Parma, Italy: European Food Safety Authority (EFSA); 2008. 131 p.
18. Anses. Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Perfluorés (Tome 3). 14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex: 2015. 101 p.
19. Zhang T, Sun H, Qin X, Gan Z, Kannan K. PFOS and PFOA in paired urine and blood from general adults and pregnant women: assessment of urinary elimination. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22(7):5572-9.
20. Ode A, Rylander L, Lindh CH, Kallen K, Jonsson BA, Gustafsson P, et al. Determinants of maternal and fetal exposure and temporal trends of perfluorinated compounds. *Environ Sci Pollut Res Int* 2013;20(11):7970-8.
21. Glynn A, Berger U, Bignert A, Ullah S, Aune M, Lignell S, et al. Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in Sweden: serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996-2010. *Environ Sci Technol* 2012;46(16):9071-9.
22. Kato K, Wong LY, Chen A, Dunbar C, Webster G, Lanphear BP, et al. Changes in Serum Concentrations of Maternal Poly- and Perfluoroalkyl Substances over the Course of Pregnancy and Predictors of Exposure in a Multiethnic Cohort of Cincinnati, Ohio Pregnant Women during 2003-2006. *Environ Sci Technol* 2014;48(16):9600-8.
23. Kim SK, Lee KT, Kang CS, Tao L, Kannan K, Kim KR, et al. Distribution of perfluorochemicals between sera and milk from the same mothers and implications for prenatal and postnatal exposures. *Environ Pollut* 2011;159(1):169-74.
24. Mondal D, Lopez-Espinosa MJ, Armstrong B, Stein CR, Fletcher T. Relationships of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate serum concentrations between mother-child pairs in a population with perfluorooctanoate exposure from drinking water. *Environ Health Perspect* 2012;120(5):752-7.
25. Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jorgensen PJ, Nielsen F, Patterson DG, Jr., et al. Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues. *Environ Sci Technol* 2011;45(3):1121-6.

26. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 2011;215(1):26-35.
27. Ehresman DJ, Froehlich JW, Olsen GW, Chang SC, Butenhoff JL. Comparison of human whole blood, plasma, and serum matrices for the determination of perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and other fluorochemicals. *Environ Res.* 2007;103(2):176-84.
28. Vandentorren S, Bois C, Pirus C, Sarter H, Salines G, Leridon H. Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr* 2009;9:58.
29. Akins JR, Waldrep K, Bernert JT, Jr. The estimation of total serum lipids by a completely enzymatic 'summation' method. *Clin Chim Acta* 1989;184(3):219-26.
30. Bergonzi R, De PG, Tomasi C, Ricossa MC, Apostoli P. Evaluation of different methods to determine total serum lipids for normalization of circulating organochlorine compounds. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82(10):1241-7.
31. Mazurkiewicz JC, Watts GF, Warburton FG, Slavin BM, Lowy C, Koukkou E. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in pregnant non-diabetic patients. *J Clin Pathol* 1994;47(8):728-31.
32. Lefèvre G., Berkane N., Uzan S., Etienne J. Prééclampsie et radicaux libres oxygénés. *Annales de Biologie Clinique* 1997;55(5):443-50.
33. Little RJA, ubin DB. *Statistical Analysis with Missing Data*. Wiley Series in Probability and Statistics. Second Edition. New York : 2002. 408 p.
34. Hornung RW, Reed LD. Estimation of Average Concentration in the Presence of Nondetectable Values. *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 1990;5(1):46-51.
35. Denys S, Fraize-Frontier S, Moussa O, Le BB, Veyrand B, Volatier JL. Is the fresh water fish consumption a significant determinant of the internal exposure to perfluoroalkylated substances (PFAS)? *Toxicol Lett* 2014;231(2):233-8.
36. Brantsaeter AL, Whitworth KW, Ydersbond TA, Haug LS, Haugen M, Knutsen HK, et al. Determinants of plasma concentrations of perfluoroalkyl substances in pregnant Norwegian women. *Environ Int* 2013;54:74-84.
37. Antignac JP, Veyrand B, Kadar H, Marchand P, Oleko A, Le BB, et al. Occurrence of perfluorinated alkylated substances in breast milk of French women and relation with socio-demographical and clinical parameters: results of the ELFE pilot study. *Chemosphere* 2013;91(6):802-8.
38. Vandentorren S, Guldner L, Oleko A, Bidondo ML, Saoudi A, Fillol C, et al. Dosage des biomarqueurs en maternité dans le cadre de l'enquête pilote Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance), octobre 2007. France: Production scientifique InVS; 2013. 47 p.
39. Liu J, Li J, Liu Y, Chan HM, Zhao Y, Cai Z, et al. Comparison on gestation and lactation exposure of perfluorinated compounds for newborns. *Environ Int* 2011;37(7):1206-12.

40. Braun JM, Kalkbrenner AE, Just AC, Yolton K, Calafat AM, Sjodin A, et al. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study. *Environ Health Perspect* 2014;122(5):513-20.
41. Fromme H, Mosch C, Morovitz M, Alba-Alejandre I, Boehmer S, Kiranoglu M, et al. Pre- and postnatal exposure to perfluorinated compounds (PFCs). *Environ Sci Technol* 2010;44(18):7123-9.
42. Hoyer BB, Ramlau-Hansen CH, Obel C, Pedersen HS, Hernik A, Ogniev V, et al. Pregnancy serum concentrations of perfluorinated alkyl substances and offspring behaviour and motor development at age 5-9 years--a prospective study. *Environ Health* 2015;14:2.
43. Okada E, Kashino I, Matsuura H, Sasaki S, Miyashita C, Yamamoto J, et al. Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003-2011. *Environ Int* 2013;60:89-96.
44. Starling AP, Engel SM, Whitworth KW, Richardson DB, Stuebe AM, Daniels JL, et al. Perfluoroalkyl substances and lipid concentrations in plasma during pregnancy among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ Int* 2014;62:104-12.
45. Stein CR, Wolff MS, Calafat AM, Kato K, Engel SM. Comparison of polyfluoroalkyl compound concentrations in maternal serum and amniotic fluid: a pilot study. *Reprod Toxicol* 2012;34(3):312-6.
46. Velez MP, Arbuckle TE, Fraser WD. Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity: the MIREC study. *Hum Reprod* 2015;30(3):701-9.
47. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2011;119(6):878-85.
48. Gebbink WA, Glynn A, Berger U. Temporal changes (1997-2012) of perfluoroalkyl acids and selected precursors (including isomers) in Swedish human serum. *Environ Pollut* 2015;199:166-73.
49. Kadar H, Veyrand B, Barbarossa A, Pagliuca G, Legrand A, Boshier C, et al. Development of an analytical strategy based on liquid chromatography-high resolution mass spectrometry for measuring perfluorinated compounds in human breast milk: application to the generation of preliminary data regarding perinatal exposure in France. *Chemosphere* 2011;85(3):473-80.

4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans le cadre du volet périnatal du programme national de biosurveillance 117 biomarqueurs d'exposition à des polluants organiques ont été dosés dans des prélèvements d'urine et de sang maternels recueillis chez une sélection de femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (hors Corse) incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe.

Le volet périnatal du programme national de biosurveillance a permis de décrire pour la première fois l'imprégnation des femmes enceintes françaises par certains polluants organiques de l'environnement et de décrire, lorsque cela était possible, les déterminants de ces niveaux d'imprégnation. Les niveaux d'imprégnation par le bisphénol A, les phtalates et les pesticides étaient représentatifs des femmes enceintes ayant accouché en France continentale en 2011. En revanche, en raison d'un défaut de couverture au niveau régional, les résultats d'imprégnation par les polluants organiques persistants (PCB, dioxines, furanes, retardateurs de flamme bromés et composés perfluorés) n'étaient pas représentatifs des femmes enceintes françaises.

Les résultats du volet périnatal montraient que le bisphénol A, les phtalates, les pyréthriinoïdes (famille d'insecticides), les dioxines, les furanes, les PCB, les retardateurs de flamme et les composés perfluorés étaient quantifiés chez près de la totalité des femmes enceintes. Ce constat confirmait l'omniprésence de ces substances et ce malgré les restrictions d'usage de certains de ces polluants (DEHP, PCB).

Les niveaux d'imprégnation mesurés dans le volet périnatal étaient généralement similaires voire inférieurs à ceux observés dans les études antérieures françaises et étrangères, y compris dans celles menées auprès de femmes enceintes. Ces diminutions pourraient s'expliquer en partie par la mise en place de réglementations (atrazine, DEHP, dioxines, furanes) et par des réductions d'usages liées aux évolutions industrielles (substitution du BPA, de certains phtalates et des pesticides organochlorés et organophosphorés). Ces observations étaient en faveur d'une tendance à la réduction des expositions de la population générale à certains polluants, constatée précédemment en France (dioxines, furanes) ou aux États-Unis et en Allemagne (phtalates, pesticides, organochlorés et organophosphorés). Les résultats du volet périnatal montraient que comparativement aux États-Unis, il existait en France une sur-imprégnation des femmes enceintes par les pyréthriinoïdes et les PCB. Ces différences, déjà observées en population générale dans l'étude ENNS (Étude nationale nutrition santé mise en œuvre par Santé publique France en 2007), pourraient en partie s'expliquer par des différences de comportements, d'usages et de réglementations entre ces pays. L'interprétation des comparaisons des résultats du volet périnatal avec ceux des précédentes études doit cependant tenir compte des différences méthodologiques entre les études : population d'étude (représentative ou non au niveau national), mode de recueil des échantillons biologiques (premières urines du matin *versus* prélèvement unique et ponctuel), évolution des méthodes de dosage, etc.

Les déterminants mis en évidence dépendaient de la qualité des réponses aux questionnaires soumis aux participantes dans la cohorte Elfe, ainsi que de la disponibilité des informations permettant de renseigner les sources d'exposition potentielles. En effet, certaines informations relatives aux expositions au cours des heures ou jours précédant la réalisation des prélèvements biologiques n'étaient pas disponibles, de même que des données de contamination de l'environnement domestique (dosages de polluants dans l'air intérieur et les poussières). Ainsi, l'absence d'association observée entre une source d'exposition potentielle et le niveau d'imprégnation ne signifie pas que cette exposition doit être exclue. A l'inverse, la mise en évidence d'une association entre une source d'exposition et le niveau d'imprégnation suggère la nécessité de poursuivre l'étude de cette modalité d'exposition. Les déterminants

des niveaux d'imprégnation par le BPA, les phtalates et les pyréthriinoïdes (seule famille de pesticides dont les déterminants ont pu être étudiés) étaient cohérents avec les usages et les sources d'exposition connues des polluants organiques :

- l'imprégnation par le BPA augmentait avec la consommation d'aliments susceptibles d'avoir été en contact avec des matières plastiques ou des résines contenant du BPA. Elle augmentait également avec la présence de linoléum dans le logement et l'indicateur du temps passé dans le logement.
- les déterminants de l'imprégnation par les phtalates étaient principalement liés à l'alimentation, à l'utilisation de produits d'hygiène et à l'utilisation de peinture pendant la grossesse.
- les déterminants de l'imprégnation des femmes enceintes par les pyréthriinoïdes, seule famille de pesticides fréquemment retrouvée dans le volet périnatal, concernaient principalement les expositions liées aux usages domestiques de ces pesticides. L'analyse des déterminants suggère également que la présence de certaines cultures agricoles à proximité du lieu de résidence était associée à une augmentation des niveaux d'imprégnation.

En raison de la variabilité au cours de la journée des concentrations biologiques de biomarqueurs à demi-vie courte, il n'est pas possible d'exclure un risque d'erreur dans l'estimation individuelle de l'exposition réelle à certains polluants (BPA, phtalates, pesticides) et dans la quantification des facteurs d'exposition à ces substances. Afin de s'affranchir des effets de ces évolutions circadiennes, il serait nécessaire de réaliser un recueil homogène des prélèvements biologiques (premières urines du matin et prise de sang à jeun par exemple). Le recueil d'informations sur les sources d'exposition alimentaire et les comportements suspectés d'être exposants au cours des heures ayant précédé le prélèvement serait également nécessaire.

Les résultats d'imprégnation de ce Tome 1 seront complétés d'un Tome 2 qui présentera les niveaux d'imprégnation par les métaux et leurs déterminants.

L'analyse approfondie des résultats produits dans le volet périnatal fera l'objet d'un Tome 3 qui permettra de fournir des éléments d'aide à la décision aux acteurs de santé publique notamment en contribuant à établir des recommandations relatives aux sur-imprégnations constatées par les pyréthriinoïdes et les PCB.

ANNEXES

Annexe 1 : Analyse de sensibilité des indicateurs d'exposition alimentaire

Un des objectifs du volet périnatal consiste à quantifier les déterminants de l'imprégnation des femmes enceintes par certains polluants de l'environnement. Dans ce cadre, l'influence des consommations alimentaires sur l'imprégnation par certains polluants présents dans l'alimentation a été étudiée. Pour se faire, les données de consommation alimentaire recueillies à travers un auto-questionnaire alimentaire adressé aux mères dans le cadre de la cohorte Elfe ont été utilisées. Ces données, livrées « brutes » par l'Unité mixte Elfe, ont été traitées par Santé publique France afin de construire des indicateurs d'exposition alimentaire, généralement recodés en somme d'items alimentaires constituant une source d'exposition commune aux polluants de l'environnement.

Les données issues de l'auto-questionnaire alimentaire de la cohorte Elfe ont fait l'objet d'une validation par les équipes « alimentation » de Elfe. Cette étude de validation du questionnaire a amené ce groupe de travail à faire des modifications de certaines fréquences de consommation « brutes » pour limiter la surestimation liée au nombre d'items de certaines familles d'aliments. Les variables alimentaires concernées étaient : les légumes (crus et cuits), les féculents et céréales, la viande, le jambon et les œufs, le poisson, les plats cuisinés et les fruits, ainsi que les consommations de boissons non alcoolisées et alcoolisées.

Pour les variables étudiées dans le cadre du volet périnatal de biosurveillance et pour lesquelles les fréquences de consommation déclarées ont été corrigées par le GT « alimentation » de Elfe, une comparaison entre les deux méthodes de traitement a été effectuée. L'objectif de ces comparaisons était d'identifier les éventuels sujets pour lesquels il existait une différence de classement et les éventuelles différences de libellé des catégories de fréquence de consommation. Pour les variables traitées de façon qualitative dans le volet périnatal, les classes de fréquence de consommation comparées sont celles issues des regroupements effectués en vue des analyses multivariées (pour disposer d'un effectif suffisant dans chacune des classes). Afin de réaliser ce travail, les catégories mensuelles utilisées dans le volet périnatal ont été transformées en catégories annuelles.

- Consommations alimentaires

Les fréquences de consommation de légumes (crus et cuits), de féculents et céréales, de viande, de jambon et d'œufs, de poisson, de plats cuisinés et de fruits ont été transformées de la manière suivante par le groupe de travail « alimentation » de Elfe :

- Jamais → 0/an
- Moins d'une fois par mois → 4 fois/an
- Entre 1 et 3 fois par mois → **12** fois / an (valeur inférieure de l'intervalle)
- 1 fois par semaine → 52 fois/an
- Entre 2 et 5 fois par semaine → **104** fois par an (valeur inférieure de l'intervalle)
- 1 fois par jour ou presque → 365,25 fois/an
- Plusieurs fois par jour → 730,5 fois par an

Parmi les indicateurs d'exposition alimentaire étudiés dans le volet périnatal pour les polluants organiques, les fréquences de consommation de poisson, de pommes, de petits pois et haricots verts et de choux étaient ainsi concernées par les modifications appliquées par le groupe de travail « alimentation » de Elfe.

La comparaison entre les deux méthodes d'attribution des fréquences de consommation (Santé publique France et GT « alimentation » de Elfe) montre qu'il existe des différences de classement pour la consommation de poisson et de petits pois et haricots vert. Dans le tableau ci-dessous, les données en rouge sont celles pour lesquelles des différences ont été identifiées.

I TABLEAU 39 I

Analyse comparative des fréquences de consommation alimentaire estimées selon les modalités de traitement appliquées par Santé publique France et par le groupe de travail (GT) « alimentation » de Elfe

	Traitement Santé publique France	Traitement GT « alimentation » Elfe
Consommation de pommes (1 item)		
Jamais	→ 0/an	→ 0/an
Moins d'une fois par semaine	→ <52 fois/an	→ <52 fois/an
Une fois par semaine et plus	→ ≥52 fois/an	→ ≥52 fois/an
Consommation de choux (1 item)		
Jamais	→ 0/an	→ 0/an
Moins d'une fois par semaine	→ <52 fois/an	→ <52 fois/an
Une fois par semaine et plus	→ ≥52 fois/mois	→ ≥52 fois/an
Fréquence de consommation de poisson (1 item)		
Jamais	→ 0/an	→ 0/an
Moins d'une fois par mois	→ 6 fois/an	→ 4 fois/an
Une à deux fois par mois	→ 24 fois /an	→ 12 fois /an
Une fois par semaine	→ 52 fois/an	→ 52 fois/an
Plus d'une fois par semaine	→ ≥180 fois/an	→ ≥104 fois/an
Consommation de petits pois et haricots verts (2 items)		
Rarement	→ [0-30] fois /an	→ 0/an
Une à deux fois par semaine	→ [48-104] fois/an	→ [52-104] fois/an
Trois fois par semaine et plus	→ ≥180 fois/an	→ >104 fois/an

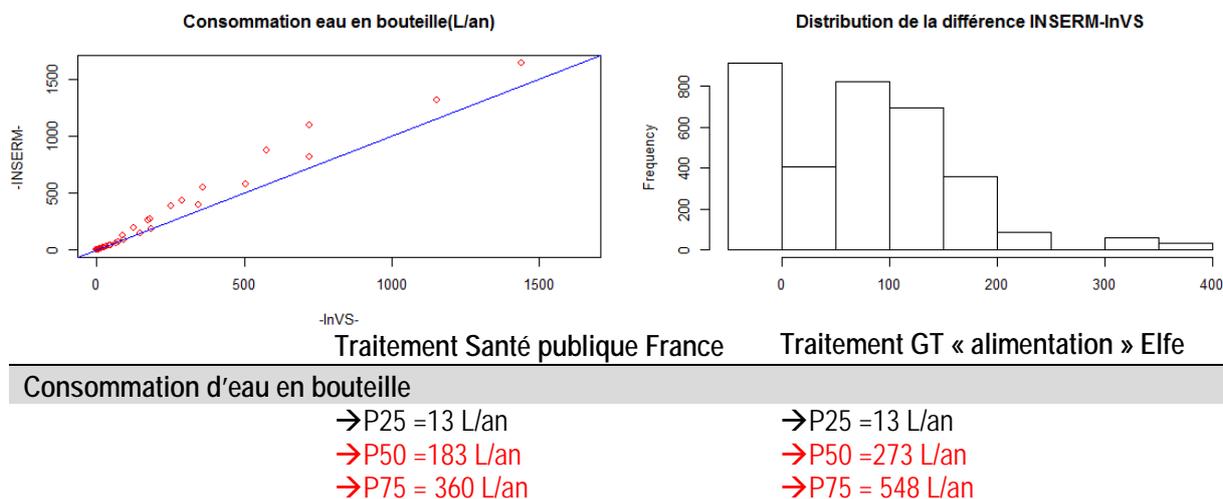
- Consommation de boissons non alcoolisées

Les fréquences déclarées des boissons non alcoolisées ont été corrigées par le GT «alimentation» de Elfe de la manière suivante :

- Jamais → 0 verre/an
- Moins d'un verre par mois → 4 verres/an
- Entre 1 et 3 verres par mois → 24 verres / an (valeur médiane de l'intervalle)
- 1 verre par semaine → 52 verres/an
- Entre 2 et 5 verres par semaine → 182 verres par an (valeur médiane de l'intervalle)
- 1 verre par jour ou presque → 365,25 verres/an
- 2 à 4 verres par jour → 1 095,75 verres/an (valeur médiane de l'intervalle)
- 4 à 8 verres par jour → 2 191,5 verres/an (valeur médiane de l'intervalle)
- Plus de 8 verres par jour → 3 287,25 verres par an (ce qui correspond à 9 verres par jour)

Ainsi, pour les fréquences de consommation de boissons non alcoolisées supérieures à 2 verres par jour, il existe, dans le volet périnatal de biosurveillance, une sous-estimation de la consommation en raison du choix de traitement appliqué par Santé publique France (valeur inférieure de l'intervalle). L'étude comparative des distributions des quantités d'eau embouteillée (en L/an), calculées selon le traitement de Santé publique France et le GT

« alimentation » de Elfe (identifié « Inserm » dans les figures ci-après), montre que pour la majorité des sujets, les consommations d'eau estimées par les deux méthodes sont proches (cf. tableau et figures ci-après). La sous-estimation des quantités d'eau consommée, liée au choix de Santé publique France d'utiliser les bornes inférieures de l'intervalle, est notable pour les percentiles élevés de la distribution.



L'analyse comparative des consommations alimentaires et de boissons, calculées selon les méthodes de traitement appliquées par Santé publique France et le groupe « alimentation » de Elfe, montre qu'il existe des différences dans l'estimation des fréquences de consommation de poisson, de petits pois et haricots verts, de légumes, d'eau embouteillée, d'eau du robinet et d'alcool avant l'état de grossesse connu. Dès lors que ces différences étaient susceptibles d'avoir un impact sur les résultats des analyses multivariées conduites dans le volet périnatal, des analyses de sensibilité ont été réalisées. La démarche appliquée et les résultats obtenus sont détaillés ci-dessous.

- Consommations alimentaires

Dans le volet périnatal, la variable « **consommation de poisson** » a notamment été utilisée pour la recherche des déterminants de l'exposition aux pesticides. Dans ce cadre, cette variable a été étudiée comme variable qualitative en la conservant telle que déclarée par la mère dans l'auto-questionnaire alimentaire de Elfe. Ainsi, bien que le codage des libellés des réponses au questionnaire ait abouti, pour certaines classes, à des fréquences de consommation annuelle de poisson différentes entre Santé publique France et l'équipe « alimentation » de Elfe, il n'existe pas d'erreur de classement des individus. Dans ces conditions, les résultats de l'analyse multivariée réalisée par Santé publique France ne sont pas modifiés par l'introduction dans le modèle de la variable traitée par l'équipe « alimentation » de Elfe.

La variable de **consommation de petits pois et haricots verts** a été utilisée pour la recherche des déterminants de l'exposition aux pesticides. Or, l'analyse comparative du traitement de cette variable a montré que la classe de consommation annuelle de petits pois et haricots verts la plus élevée construite par Santé publique France est différente de celle construite par l'équipe « alimentation » de Elfe. L'analyse détaillée de la distribution des fréquences de consommation déclarées par les sujets inclus dans le volet périnatal de biosurveillance montre qu'il existe une différence de classement pour 49 sujets (parmi 3 445 sujets disposant de ces informations) : ceux-ci sont classés par Santé publique France comme consommant des petits pois et haricots verts plus de trois fois par semaine ou plus, alors qu'ils sont classés par le groupe « alimentation » de Elfe comme consommant des petits pois et

haricots verts une à deux fois par semaine. Au sein du sous-échantillon de sujets ayant fait l'objet d'un dosage de pesticides, 17 sujets sont concernés par cette différence de classement. La réalisation d'une analyse de sensibilité a permis de s'assurer de l'absence d'impact sur les résultats de l'analyse multivariée due au « reclassement » de ces 17 sujets (cf. résultats ci-après).

	Résultats du volet périnatal de biosurveillance (pesticides)	Résultats après "reclassement" de la consommation par le groupe "alimentation" Elfe
	% Augmentation [IC95%]	% Augmentation [IC95%]
Consommation de petits pois et haricots verts		
Rarement	Référence	Référence
Une à deux fois par semaine	8,7 [-5,0 ; 24,1]	9,7 [-4,3 ; 25,0]
Trois fois par semaine et plus	17,8 [-4,0 ; 43,8]	14,9 [-7,4 ; 41,9]

- Consommation de boissons non alcoolisées

La variable « **consommation d'eau embouteillée** » a été utilisée pour la recherche des déterminants de l'exposition au BPA. Les résultats de l'analyse de sensibilité montrent que le fait d'introduire la variable « consommation d'eau embouteillée », telle que recodée par le groupe « alimentation » de Elfe, ne modifie pas les résultats de la recherche des déterminants de l'exposition au BPA mis en évidence dans le volet périnatal (cf. résultats ci-dessous).

		Résultats du volet périnatal de biosurveillance (BPA)		Résultats avec utilisation de la variable traitée par le groupe "alimentation" Elfe	
	Moyenne [P25 - P75]	Augmentation entre le P25 et P75		Augmentation entre le P25 et P75	
		%	IC95%	%	IC95%
Consommation d'eau en bouteille (nb de litres/mois)	25,2 [1,5 ; 42,0]	19,0 %	[3,9 ; 37,0]	15,0 %	[1,2 ; 32,0]

Annexe 2 : Description de la non-réponse du sous-échantillon et évaluation de la représentativité

1. Sous-échantillon de femmes enceintes sélectionnées pour la réalisation des dosages urinaires

- Non-réponse des maternités (totale et partielle)

Parmi les 211 maternités sollicitées pour participer au volet biologique de la cohorte Elfe, 149 ont réalisé au moins un prélèvement d'urine au moment de l'accouchement (soit un taux de non-réponse totale de 29,4 %). La comparaison des caractéristiques des maternités non participantes avec celles sollicitées initialement, a montré que les taux de non-réponse totale différaient selon la région de la maternité (taux plus élevé en région Sud-Est et Ile-de-France/Picardie/Centre), le type de communes (banlieue), le statut de la maternité (privé à but lucratif), le niveau de médicalisation (niveau 1 et 2) et le nombre d'accouchements pratiqués par an (supérieur à 2 197) (cf. annexe 2). Par ailleurs, les taux de participation des 149 maternités ayant réalisé au moins un prélèvement d'urine, à chacune des trois vagues d'inclusion du volet biologique, s'élevaient respectivement à 87,2%, 89,3% et 87,2% (soit un taux de non-réponse partielle⁸² d'environ 12 % sur l'ensemble des vagues).

Il existait donc un biais potentiel lié à la non-réponse des maternités pour le recueil d'urine, mais ce biais a pu être limité en prenant en compte les caractéristiques des maternités non-participantes et participantes au recueil d'urine lors du calcul des pondérations.

I TABLEAU 40 I

Caractéristiques des maternités sollicitées pour le volet biologique et des maternités non-participantes au recueil d'urine

Variables caractérisant les maternités	Maternités sollicitées pour le volet biologique (effectif)	Maternités n'ayant réalisé aucun prélèvement d'urine (non réponse totale)	Taux de non-réponse (%)	p
Total	211	62	29,4%	
Région en 5 modalités	<i>IdF-Picardie-Centre</i>	61	47,5%	<0,0001
	<i>Nord-Est</i>	53	5,7%	
	<i>Nord-Ouest</i>	34	29,4%	
	<i>Sud-Est</i>	38	42,1%	
	<i>Sud-Ouest</i>	25	16,0%	
Niveau de médicalisation	<i>NIV1</i>	73	30,1%	0,24
	<i>NIV2</i>	104	32,7%	
	<i>NIV3</i>	34	17,6%	
Statut juridique	<i>Privé lucratif</i>	49	40,8%	0,11
	<i>Privé non lucratif</i>	19	31,6%	
	<i>Public</i>	143	25,2%	
Taille de la maternité (nombre d'accouchements par an)	<i>moins de 700</i>	12	16,7%	0,3
	<i>de 700 à 1009</i>	31	22,6%	
	<i>1010 à 1421</i>	39	28,2%	
	<i>1422 à 2196</i>	62	25,8%	
	<i>2197 ou +</i>	67	38,8%	
Statut de la commune	<i>Banlieue</i>	67	50,7%	<0,0001
	<i>Ville isolée</i>	7	14,3%	
	<i>Ville-centre</i>	137	19,7%	

⁸² La non-réponse partielle des maternités est définie par la non-participation des maternités à certaines vagues.

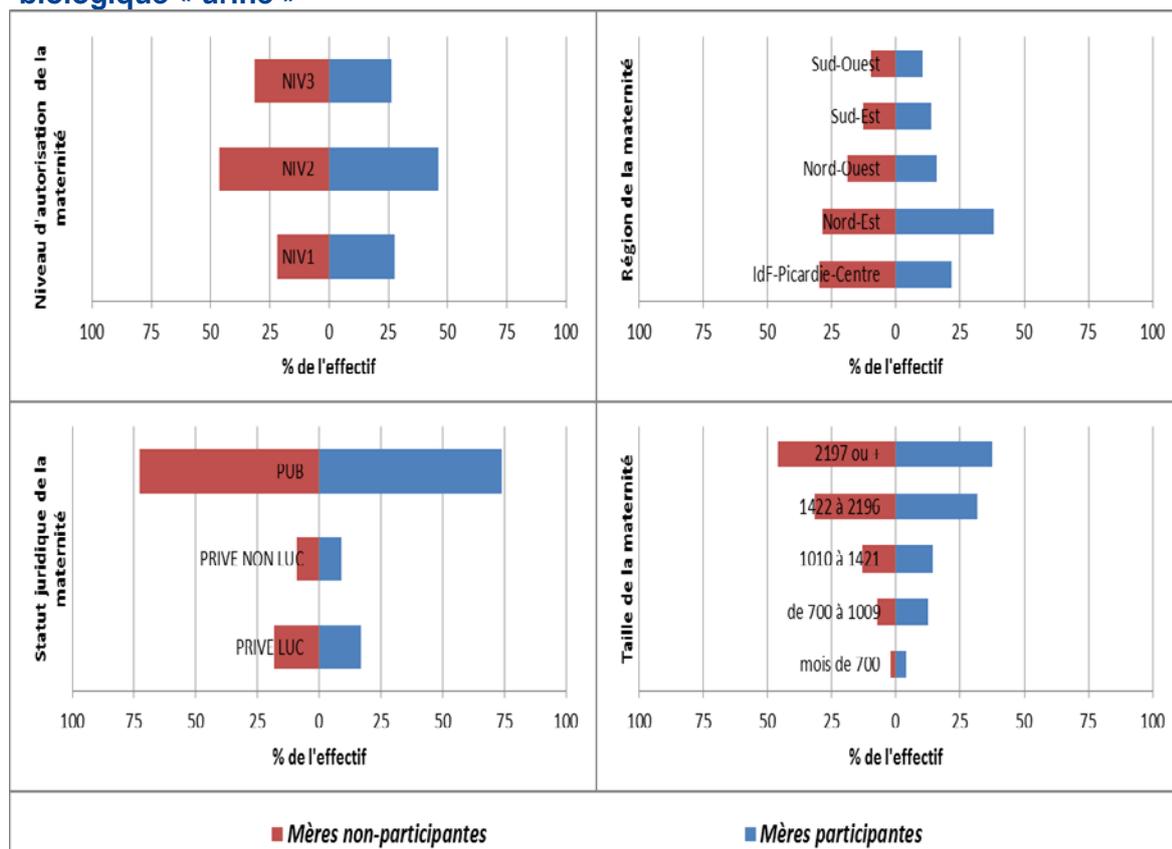
I TABLEAU 40 (SUITE) I

Caractéristiques des maternités sollicitées pour le volet biologique et des maternités non-participantes

Variables caractérisant les maternités		Maternités sollicitées pour le volet biologique (effectif)	Maternités n'ayant réalisé aucun prélèvement d'urine (non réponse totale)	Taux de non-réponse (%)	p
Pourcentage de surface agricole ⁸³	<= 9,6 %	44	23	52,3%	<0,002
] 9,6 % - 20,9 %]	41	11	26,8%	
] 20,9 - 30,9 %]	76	15	19,7%	
	> 30,9 %	50	13	26,0%	
Nombre de sites Polluant ⁸⁴	<= 21 sites	34	6	17,6%	0,004
	[22 - 47] sites	51	12	23,5%	
	[48 - 109] sites	64	15	23,4%	
	> 109 sites	62	29	46,8%	

I FIGURE 5 I

Comparaison des caractéristiques des maternités d'accouchement entre l'échantillon des femmes enceintes participantes et non-participantes au volet biologique « urine »



⁸³ Données issues de la base Corine land cover (CLC 2006) <http://www.developpement-durable.gouv.fr/Corine-Land-Cover.html> et du Registre parcellaire graphique agricole (RPG 2010) <http://www.geoportail.gouv.fr/donnees?thematique=Agriculture&type=thematique>

⁸⁴ Données du Registre français des émissions polluantes (iREP 2010) <http://www.pollutionsindustrielles.ecologie.gouv.fr/IREP/index.php>

- Non-réponse totale des femmes enceintes⁸⁵

Parmi les 14 385 femmes enceintes ayant accouché dans l'une des 149 maternités participant au volet biologique « urine », seules 2 982 (20,7%) ont donné leur consentement pour le recueil et l'utilisation des prélèvements d'urine.

L'analyse comparative des caractéristiques des femmes enceintes et de leurs maternités d'accouchement, a montré qu'il existe des différences de répartition pour les variables étudiées entre l'échantillon des femmes enceintes participantes et non-participantes au volet biologique « urine ». L'influence des différences identifiées (profession de la mère, activité au moment de la grossesse, région d'habitation, âge gestationnel, taille et niveau de la maternité d'accouchement) sur les résultats finaux a néanmoins pu être limitée en utilisant ces variables lors de la correction de la non-réponse.

⁸⁵ La non-réponse totale des mères est définie par l'absence d'échantillon d'urine disponible en biothèque

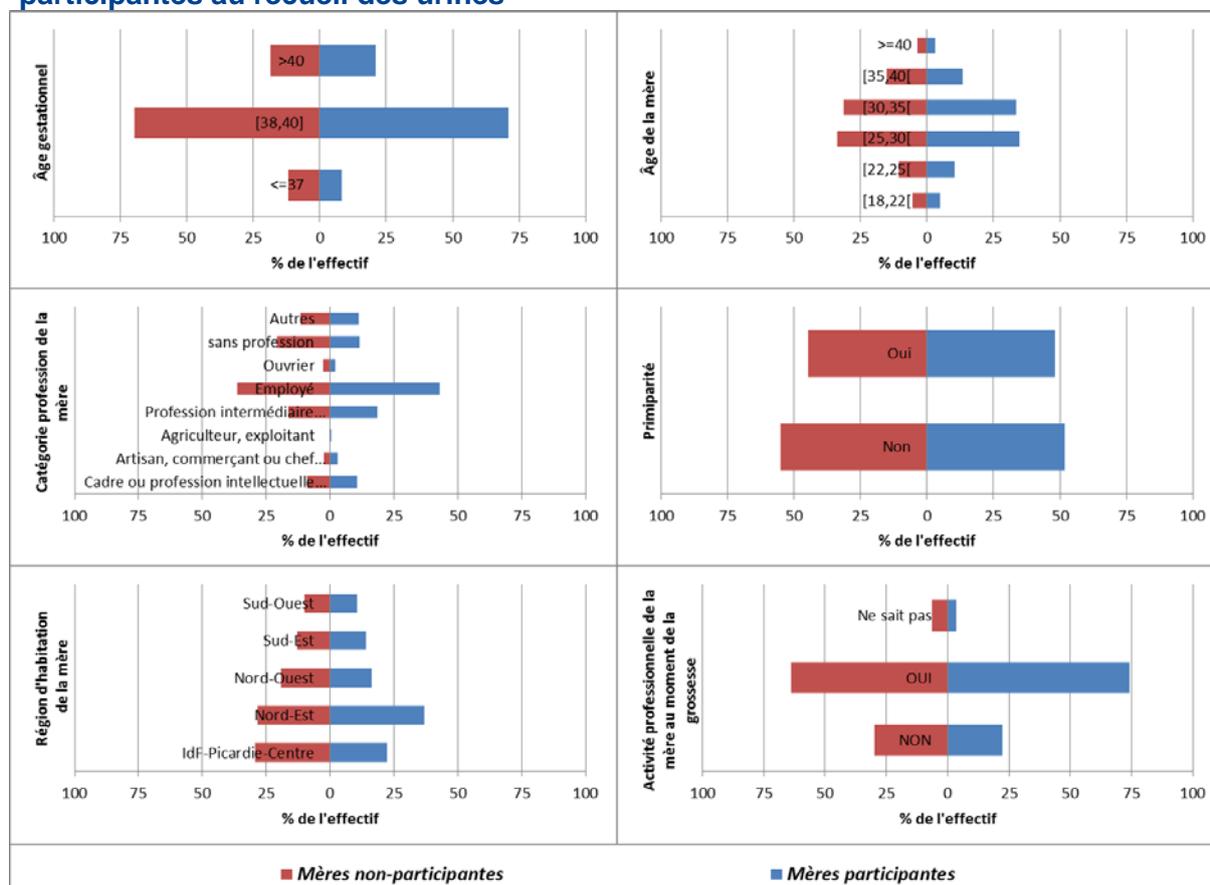
I TABLEAU 41 I

Caractéristiques des femmes enceintes susceptibles de participer au volet biologique « urine » et des femmes enceintes non-participantes à ce volet

Variables	Femmes enceintes susceptibles de participer au volet biologique « urine » (effectif)	Femmes enceintes non-participantes au volet biologique « urine » (effectif)	Taux de non-participation des femmes enceintes (%)	p
Total	14 385	11 403	79,3%	
Age de la mère				0,0315
	[18,22[758	611	80,6%
	[22,25[1 538	1 227	79,8%
	[25,30[4 879	3 847	78,8%
	[30,35[4 573	3 574	78,2%
	[35,40[2 123	1 720	81,0%
	>=40	514	424	82,5%
Activité au moment de la grossesse				<0,0001
	Non	4 078	3 415	83,7%
	Oui	9 474	7 264	76,7%
	Autre situation	833	724	86,9%
Naissance gémellaire				0,0014
	Non	13 985	11 057	79,1%
	Oui	264	229	86,7%
	Ne sait pas	136	117	86,0%
Profession de la mère				<0,0001
	Cadre	1 360	1 048	77,1%
	Artisan, commerçant	369	279	75,6%
	Agriculteur, exploitant	47	39	83,0%
	Profession intermédiaire	2 424	1 869	77,1%
	Employé	5 426	4 147	76,4%
	Ouvrier	360	298	82,8%
	Sans profession	2 735	2 389	87,3%
	Autres	1 664	1 334	80,2%
Primiparité				0,0009
	Non	7 841	6 296	80,3%
	Oui	6 544	5 107	78,0%
Age gestationnel				<0,0001
	<=37	1 580	1 337	84,6%
	[38,40[10 064	7 951	79,0%
	>40	2 741	2 115	77,2%
Région d'habitation mère				<0,0001
	IdF-Picardie-Centre	4 003	3 338	83,4%
	Nord-Est	4 358	3 255	74,7%
	Nord-Ouest	2 675	2 192	81,9%
	Sud-Est	1 897	1 481	78,1%
	Sud-Ouest	1 452	1 137	78,3%
Niveau de médicalisation de la maternité				<0,0001
	NIV1	3 338	2 511	75,2%
	NIV2	6 670	5 299	79,4%
	NIV3	4 377	3 593	82,1%
Région de la maternité				<0,0001
	IdF-Picardie-Centre	4 045	3 399	84,0%
	Nord-Est	4 408	3 268	74,1%
	Nord-Ouest	2 642	2 165	81,9%
	Sud-Est	1 875	1 467	78,2%
	Sud-Ouest	1 415	1 104	78,0%
Statut juridique de la maternité				0,2617
	Privé lucratif	2 592	2 085	80,4%
	Privé non lucratif	1 301	1 031	79,2%
	Public	10 492	8 287	79,0%
Taille de la maternité				<0,0001
	mois de 700	368	252	68,5%
	de 700 à 1009	1 196	824	68,9%
	1010 à 1421	1 923	1 495	77,7%
	1422 à 2196	4 548	3 604	79,2%
	2197 ou +	6 350	5 228	82,3%

I FIGURE 6 I

Comparaison des caractéristiques des femmes enceintes participantes et non-participantes au recueil des urines



- Exclusion de femmes enceintes

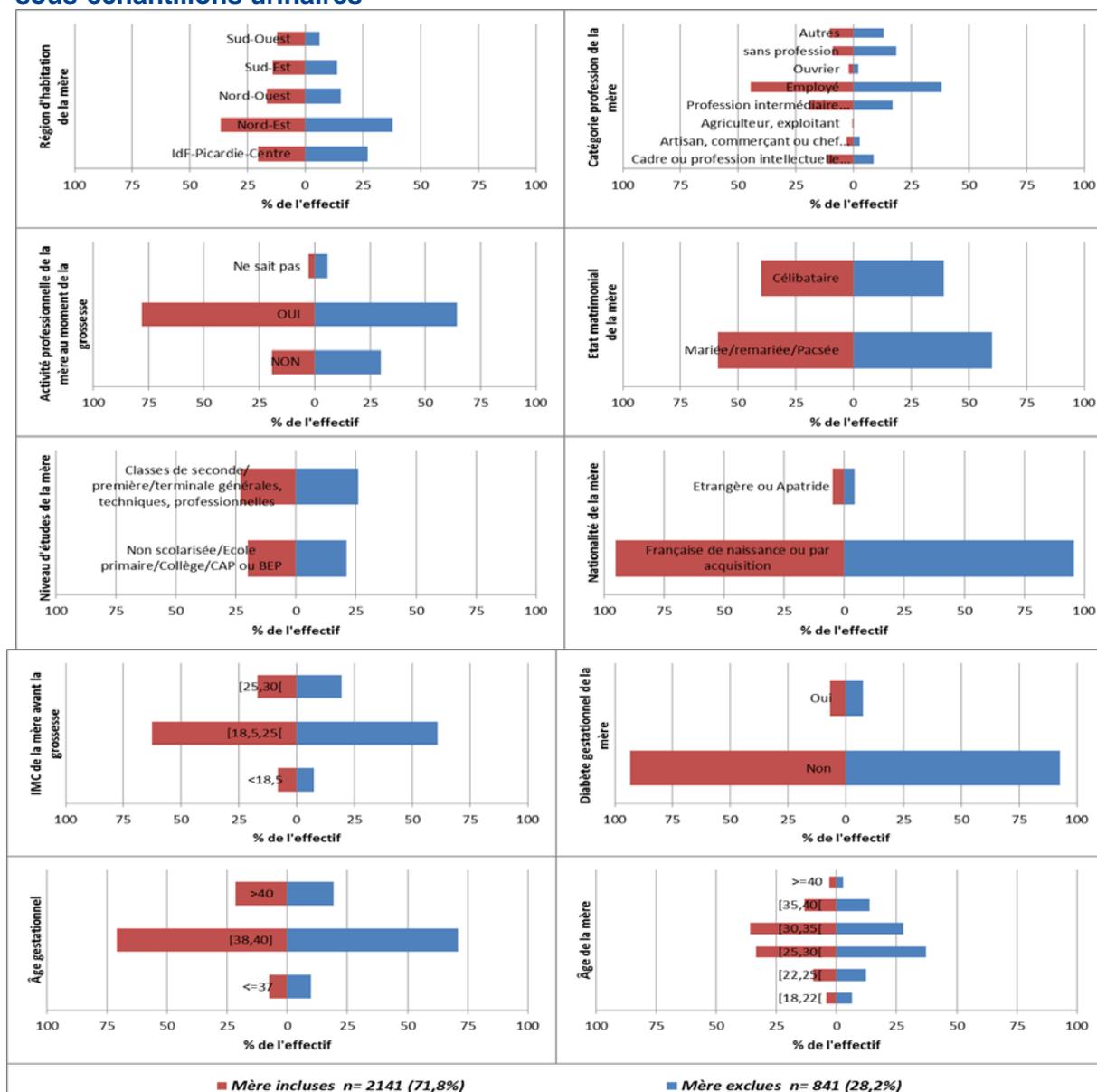
Parmi les 2 982 femmes enceintes pour lesquelles un prélèvement d'urine a été collecté et stocké en biothèque, 841 ont été exclues du tirage en raison d'une quantité de matrice insuffisante pour la réalisation d'au moins un dosage de biomarqueur avec ajustement sur la créatinine ou d'une non-conformité bloquante (absence de fiche de suivi, tubes ouverts, tubes vides, délai de transport, etc.).

L'analyse comparative des caractéristiques des femmes enceintes éligibles (2 141) avec celles des femmes enceintes exclues de l'affectation dans les différents sous-échantillons, montre que l'exclusion des femmes enceintes ne semblait pas entraîner de déformation majeure du sous-échantillon des femmes enceintes éligibles pour la mise en œuvre des dosages urinaires.

Les différences identifiées (région d'habitation de la mère, profession de la mère, activité au moment de la grossesse) entre les femmes enceintes éligibles et exclues de l'affectation dans les différents sous-échantillons étaient limitées et ont pu être corrigées par la pondération et le redressement de l'échantillon.

I FIGURE 7 I

Comparaison des caractéristiques géographique et socio-économiques des femmes enceintes entre l'échantillon des femmes enceintes incluses et exclues du tirage des sous-échantillons urinaires



Le processus de calcul des pondérations décrit dans la partie méthode (cf.2.7.1) a été appliqué pour le calcul des jeux de poids des différents sous-échantillons urinaires.

Une comparaison sur quelques variables d'intérêt, entre les distributions pondérées et celles connues pour la population cible a été réalisée spécifiquement pour chacun des sous-échantillons urinaires. Sur la base des informations disponibles, ces analyses montraient qu'après correction de la non-réponse (au niveau maternité et au niveau mère), les distributions des caractéristiques des femmes enceintes pour chacun des sous-échantillons s'approchaient de la distribution des caractéristiques disponibles pour la population cible (Enquête nationale périnatale 2010 et État civil 2011).

2. Sous-échantillon de femmes enceintes sélectionnées pour la réalisation des dosages sériques

- Non-réponse des maternités (totale et partielle)

Parmi les 211 maternités sollicitées pour participer au volet biologique de la cohorte Elfe, 140 ont été tirées au sort pour participer au recueil de sérum conditionné en cryotubes. Parmi ces 140 maternités, 59 maternités n'ont réalisé aucun prélèvement de sérum en cryotubes en quantité suffisante pour le dosage des composés perfluorés et polybromés au cours des trois vagues d'inclusion avec prélèvements biologiques en maternité. Autrement dit, seulement 81 maternités ont participé au recueil de sérum pour le dosage des polluants organiques persistants (dioxines, furanes, PCB et composés perfluorés et polybromés).

La comparaison des caractéristiques des maternités sollicitées pour participer au recueil de sérum en cryotubes pour le volet biologique Elfe (140) et des maternités n'ayant réalisé aucun prélèvement de sérum en cryotubes en quantité suffisante pour le dosage des polluants organiques persistants (59) a montré que les taux de non-réponse variaient très significativement pour les variables telles que la région de la maternité ainsi que le statut de la commune.

Les taux de non-réponse étaient ainsi très élevés dans les deux groupes de régions Sud-Est et Ile-de-France Picardie Centre avec des taux de non-participation atteignant 100% en Haute Normandie et en Picardie. Par ailleurs, les maternités rattachées à des communes de banlieue avaient un taux de participation plus faible que celles rattachées à des communes des catégories « Ville isolée » et « Ville-centre ». Les taux de non-réponse étaient également plus élevés pour les maternités de niveau de médicalisation 2 et les maternités privées à but lucratif.

I TABLEAU 42 I

Caractéristiques des maternités sollicitées pour le recueil de sérum en cryotubes et des maternités non-participantes

Variables caractérisant les maternités		Maternités sollicitées pour le recueil de sérum (effectif)	Maternités n'ayant réalisé aucun prélèvement de sérum (effectif)	Taux de non-réponse (%)	p
Total		140	59	42%	
Région (en 5 modalités)	<i>IdF-Picardie-Centre</i>	48	33	69%	<0,0001
	<i>Nord-Est</i>	31	3	10%	
	<i>Nord-Ouest</i>	26	8	31%	
	<i>Sud-Est</i>	22	10	45%	
	<i>Sud-Ouest</i>	13	5	38%	
Niveau de médicalisation	<i>NIV1</i>	34	12	35%	0,2296
	<i>NIV2</i>	76	37	49%	
	<i>NIV3</i>	30	10	33%	
Statut juridique	<i>Privé lucratif</i>	31	16	52%	0,4628
	<i>Privé non lucratif</i>	14	6	43%	
	<i>Public</i>	95	37	39%	
Statut de la commune	<i>Banlieue</i>	48	29	60%	0,0057
	<i>Ville isolée</i>	5	1	20%	
	<i>Ville-centre</i>	87	29	33%	

I TABLEAU 42 (SUITE) I

Caractéristiques des maternités sollicitées pour le recueil de sérum en cryotubes et des maternités non-participantes

Variables caractérisant les maternités		Maternités sollicitées pour le recueil de sérum (effectif)	Maternités sans prélèvement de sérum (effectif)	Taux de non-réponse (%)	p
Taille de la maternité	<i>moins de 700</i>	4	1	25%	0,0319
	<i>de 700 à 1009</i>	11	2	18%	
	<i>1010 à 1421</i>	17	7	41%	
	<i>1422 à 2196</i>	41	12	29%	
	<i>2197 ou +</i>	67	37	55%	
Pourcentage de surface agricole du département ⁸⁶	<i><= 9,6 %</i>	30	19	63%	0,0012
	<i>] 9,6 % - 20,9 %]</i>	31	9	29%	
	<i>] 20,9 - 30,9 %]</i>	46	12	26%	
Nombre de sites polluants à proximité ⁸⁷	<i><= 21 sites</i>	12	4	33%	0,0431
	<i>[22 - 47] sites</i>	30	8	27%	
	<i>[48 - 109] sites</i>	47	18	38%	
	<i>> 109 sites</i>	51	29	57%	
Région (en 21 modalités)	<i>Alsace</i>	4	1	25%	effectifs par classe trop faible
	<i>Aquitaine</i>	2	1	50%	
	<i>Auvergne</i>	3	1	33%	
	<i>Basse Normandie</i>	3	0	0%	
	<i>Bourgogne</i>	4	0	0%	
	<i>Bretagne</i>	6	0	0%	
	<i>Centre</i>	8	6	75%	
	<i>Champagne-Ardenne</i>	3	0	0%	
	<i>Franche-Comté</i>	2	0	0%	
	<i>Haute Normandie</i>	4	4	100%	
	<i>Languedoc-Roussillon</i>	2	0	0%	
	<i>Limousin</i>	1	0	0%	
	<i>Lorraine</i>	4	1	25%	
	<i>Midi-Pyrénées</i>	8	3	38%	
	<i>Nord pas de Calais</i>	14	2	14%	
	<i>PACA</i>	9	6	67%	
	<i>Pays de la Loire</i>	13	3	23%	
	<i>Picardie</i>	3	3	100%	
	<i>Poitou Charentes</i>	2	1	50%	
	<i>Rhône-Alpes</i>	8	3	38%	
	<i>Île-de-France</i>	37	24	65%	

En l'absence de maternité participante dans certaines régions, il existait donc un défaut de couverture au niveau régional pour le sous-échantillon « biomarqueurs sériques ». En conséquence, le sous-échantillon se voyait affecté d'un biais important lié à la non-réponse totale des maternités pour le recueil de sérum en cryotubes en quantité suffisante pour permettre le dosage des polluants organiques persistants. Ainsi, la correction de la non-réponse au niveau maternité pour le sous-échantillon « biomarqueurs sériques » ne permettait pas de garantir la représentativité et la fiabilité des résultats d'imprégnation pour ces polluants. Les résultats ont été étudiés à titre exploratoire.

⁸⁶ Données issues de la base Corine land cover (CLC 2006) <http://www.developpement-durable.gouv.fr/Corine-Land-Cover.html> et du Registre parcellaire graphique agricole (RPG 2010)

<http://www.geoportail.gouv.fr/donnees?thematique=Agriculture&type=thematique>

⁸⁷ Données du Registre français des émissions polluantes (iREP 2010)

<http://www.pollutionsindustrielles.ecologie.gouv.fr/IREP/index.php>

Annexe 3 : Liste des variables testées dans le modèle pour la recherche des déterminants de l'imprégnation par le BPA

La procédure ci-dessous a été utilisée pour sélectionner les variables potentiellement liées aux niveaux d'imprégnation par le BPA total :

- dans un premier temps, la liste ci-dessous de variables à analyser a été établie à partir des données connues de l'exposition au BPA (cf. § 3.1.1.2).
- parmi ces variables, certaines ont été sélectionnées *a priori*, compte tenu de leur influence connue sur l'exposition au BPA, afin d'être forcées dans un premier modèle. Les variables explicatives retenues à cette étape concernaient : le statut tabagique de la mère, la consommation d'eau en bouteille et d'aliments pré-emballés (emballages plastiques et conserves) et le type d'accouchement. Les facteurs d'ajustement retenus étaient : l'âge de la mère, son indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse, le revenu mensuel du foyer, le niveau d'études de la mère, l'âge gestationnel et la concentration en créatinine urinaire. A l'issue de cette étape, un premier modèle était obtenu.
- chacune des variables explicatives sélectionnée mais non « forcée » dans l'étape précédente a ensuite été introduite une à une dans le premier modèle. Seules les variables améliorant le critère d'information d'Akaike (AIC) ont été conservées. A l'issue de cette étape, les variables dont l'association avec l'imprégnation des femmes enceintes par le BPA total a été étudiée concernaient : la présence de revêtement en linoléum dans le logement, l'utilisation prolongée de la télévision (plus d'une heure par jour) et la consommation de vin pendant la grossesse.

L'ensemble des variables sélectionnées aux étapes précédentes étaient incluses dans le modèle final.

Variables testées dans le modèle

Variables d'ajustement

Revenu mensuel du foyer
Niveau d'étude de la mère
Concentration urinaire de créatinine
Age gestationnel à l'accouchement (semaines)
Age de la mère
IMC

Variables explicatives

Type d'accouchement
Consommation d'eau en bouteille
Consommation de boissons « soft »
Fréquence de consommation d'aliments pré-emballés
Fréquence de consommation de viande rouge
Fréquence de consommation de viande blanche
Fréquence de consommation d'abats
Fréquence de consommation de poisson
Fréquence de consommation de coquillages et crustacés
Fréquence de consommation de légumes
Fréquence de consommation de plats composés (préparés maison ou non)
Fréquence de consommation de légumes secs
Fréquence de consommation de vin une fois l'état de grossesse connu
Utilisation prolongée de la télévision
Utilisation prolongée de l'ordinateur
Utilisation de produits d'entretiens de la voiture pendant la grossesse
Utilisation de vernis pour bois pendant la grossesse
Présence de parquet dans le logement
Présence de revêtement en linoléum dans le logement
Hospitalisation pendant la grossesse
Statut tabagique de la mère
Densité de population de la commune de résidence de la mère en 2011

Annexe 4 : Distributions détaillées de l'imprégnation par les métabolites des phtalates des femmes enceintes ayant accouché en France continentale en 2011

Distribution des concentrations urinaires en MEP (µg/L)

MEP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	35,4	[27,4 ; 45,4]	0,5	7,1	58,7	296,8	836,2	2 083,8	[1 341,5 ; 2948,3]
Age (ans)										
<=24	137	57,5	[27,5 ; 108,1]	1,6	11,3	111,9	413,4	1 606,6	4 447,8	[1 167,5 ; 6 743,7]
25-29	343	46,3	[34,5 ; 61,9]	2,3	13,2	64,9	257,4	660,7	1 513,9	[1 039,7 ; 1 954,4]
30-34	341	29,0	[19,0 ; 43,9]	<LOQ	4,5	48,1	300,7	1 009,0	2 332,5	[1 199,4 ; 3 657,6]
>=35	158	23,9	[12,6 ; 43,8]	<LOD	4,9	51,4	247,4	588,9	1 551,7	[539,9 ; 7 058,2]

Distribution des concentrations urinaires en MEP (µg/g de créatinine)

MEP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	48,4	[37,9 ; 61,5]	0,9	10,4	81,4	346,7	1 026,9	2 570,9	[1 661,9 ; 4 723,6]
Age (ans)										
<=24	137	75,4	[35,5 ; 142,0]	2,3	17,3	144,7	442,4	2 017,1	5 568,9	[1 621,3 ; 8 172,5]
25-29	343	55,5	[41,4 ; 73,9]	2,9	16,3	73,8	283,0	737,3	1 671,9	[1 191,8 ; 1 966,1]
30-34	341	42,9	[28,5 ; 64,2]	0,7	6,9	77,1	387,2	1 279,0	3 681,7	[1 508,1 ; 6 570,6]
>=35	158	36,0	[19,9 ; 63,6]	<LOQ	6,8	80,8	339,5	843,4	1 776,1	[910,1 ; 5 131,0]

Distribution des concentrations urinaires en MiBP (µg/L)

MiBP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	4,3	[3,5 ; 5,4]	<LOD	1,4	6,8	27,1	105,7	221,7	[161,5 ; 288,3]
Age (ans)										
<=24	137	4,0	[2,2 ; 7,3]	<LOD	1,0	4,5	40,4	160,2	245,6	[124,8 ; 283,9]
25-29	343	6,7	[4,6 ; 9,4]	<LOD	2,3	10,9	33,0	155,1	339,5	[189,3 ; 824,6]
30-34	341	3,7	[2,5 ; 5,4]	<LOD	1,2	6,1	21,5	78,9	151,7	[103,6 ; 192,9]
>=35	158	3,1	[1,8 ; 5,3]	<LOD	0,8	4,1	22,9	83,1	165,1	[69,3 ; 306,2]

Distribution des concentrations urinaires en MiBP (µg/g de créatinine)

MiBP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	5,9	[4,9 ; 7,2]	<LOQ	2,3	8,6	29,3	94,9	194,7	[140,7 ; 275,3]
Age (ans)										
<=24	137	5,3	[2,9 ; 9,3]	<LOD	1,6	6,3	41,0	127,5	244,5	[72,2 ; 329,8]
25-29	343	8,0	[5,8 ; 10,8]	<LOQ	3,3	10,4	34,7	131,1	255,5	[147,9 ; 555,0]
30-34	341	5,5	[4,0 ; 7,5]	<LOQ	2,1	8,7	24,5	76,6	136,2	[98,1 ; 191,4]
>=35	158	4,7	[2,9 ; 7,6]	<LOD	1,5	7,0	24,5	82,1	173,9	[65,0 ; 315,4]

Distribution des concentrations urinaires en MnBP (µg/L)

MnBP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	5,0	[4,0 ; 6,2]	<LOD	1,6	8,5	29,1	115,7	236,3	[170,4 ; 324,3]
Age (ans)										
<=24	137	4,5	[2,4 ; 8,3]	<LOD	1,0	5,5	41,7	163,8	234,0	[131,8 ; 282,5]
25-29	343	7,8	[5,7 ; 10,5]	<LOD	3,3	11,2	32,3	132,2	418,2	[179,0 ; 810,5]
30-34	341	4,2	[2,9 ; 6,2]	<LOD	1,1	8,0	25,3	88,8	177,2	[123,6 ; 226,0]
>=35	158	3,7	[2,2 ; 6,4]	<LOD	0,9	6,0	24,7	104,7	196,3	[81,6 ; 354,2]

Distribution des concentrations urinaires en MnBP (µg/g de créatinine)

MnBP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	6,9	[5,7 ; 8,3]	<LOD	2,7	11,1	29,0	100,2	218,1	[151,6 ; 281,2]
Age (ans)										
<=24	137	5,8	[3,1 ; 10,7]	<LOD	1,9	8,0	39,6	122,1	221,7	[73,2 ; 301,6]
25-29	343	9,35	[7,1 ; 12,1]	<LOQ	4,9	11,7	31,3	111,3	300,5	[145,8 ; 712,1]
30-34	341	6,3	[4,5 ; 8,8]	<LOD	2,0	11,5	27,0	91,2	151,5	[114,5 ; 206,0]
>=35	158	5,7	[3,6 ; 9,1]	<LOD	1,6	9,8	23,6	110,6	205,1	[91,9 ; 337,1]

Distribution des concentrations urinaires en MBzP (µg/L)

MBzP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	0,8	[0,7 ; 1,0]	<LOD	<LOQ	1,2	5,4	21,6	42,8	[32,2 ; 57,9]
Age (ans)										
<=24	137	1,1	[0,7 ; 1,7]	<LOD	<LOQ	1,2	5,6	25,8	36,6	[22,9 ; 54,3]
25-29	343	1,2	[0,9 ; 1,7]	<LOD	<LOQ	1,6	6,8	27,7	70,0	[34,5 ; 130,1]
30-34	341	0,6	[0,5 ; 0,9]	<LOD	<LOD	0,8	4,5	20,3	41,2	[23,6 ; 51,0]
>=35	158	0,6	[0,4 ; 0,9]	<LOD	<LOD	1,0	4,1	14,6	28,8	[15,0 ; 34,5]

Distribution des concentrations urinaires en MBzP (µg/g de créatinine)

MBzP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	1,1	[1,0 ; 1,3]	<LOD	<LOQ	1,5	5,1	20,0	38,7	[30,8 ; 49,1]
Age (ans)										
<=24	137	1,4	[0,9 ; 2,2]	<LOD	0,4	1,6	4,5	24,4	49,4	[19,2 ; 80,8]
25-29	343	1,5	[1,1 ; 2,0]	<LOD	0,5	1,8	6,0	23,4	46,1	[25,9 ; 73,1]
30-34	341	0,9	[0,7 ; 1,2]	<LOD	<LOQ	1,1	5,0	20,3	35,0	[25,2 ; 44,3]
>=35	158	0,9	[0,6 ; 1,3]	<LOD	<LOQ	1,2	4,9	14,0	24,3	[14,4 ; 30,3]

Distribution des concentrations urinaires en MECPP (µg/L)

MECPP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	3,0	[2,5 ; 3,7]	<LOD	0,9	4,5	15,2	40,6	93,9	[59,1 ; 121,4]
Age (ans)										
<=24	137	2,4	[1,4 ; 4,0]	<LOD	<LOQ	3,9	15,2	36,6	108,7	[30,2 ; 189,9]
25-29	343	4,4	[3,2 ; 6,0]	<LOD	1,5	7,1	22,0	60,9	96,5	[60,7 ; 124,0]
30-34	341	2,8	[2,1 ; 3,7]	<LOD	0,8	4,3	13,0	38,6	118,8	[41,8 ; 188,3]
>=35	158	2,3	[1,6 ; 3,5]	<LOD	0,9	2,8	10,8	26,6	38,2	[26,4 ; 48,8]

Distribution des concentrations urinaires en MECPP (µg/g de créatinine)

MECPP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	4,1	[3,5 ; 5,0]	<LOD	1,4	6,6	16,6	43,7	81,0	[65,3 ; 103,4]
Age (ans)										
<=24	137	3,2	[1,9 ; 5,2]	<LOD	0,6	5,8	16,2	38,7	72,0	[38,6 ; 112,6]
25-29	343	5,3	[4,0 ; 7,0]	<LOQ	2,2	8,3	20,5	52,4	85,5	[54,3 ; 103,2]
30-34	341	4,1	[3,3 ; 5,3]	<LOD	1,3	6,4	14,7	48,7	107,5	[60,6 ; 194,5]
>=35	158	3,5	[2,4 ; 5,1]	<LOD	1,4	4,7	13,4	29,7	51,7	[27,9 ; 68,9]

Distribution des concentrations urinaires en MEHP (µg/L)

MEHP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	1,6	[1,4 ; 1,8]	<LOD	<LOQ	1,6	5,4	20,3	37,2	[28,8 ; 53,6]
Age (ans)										
<=24	137	1,3	[0,8 ; 1,9]	<LOD	<LOQ	1,3	4,6	15,3	38,9	[14,2 ; 49,2]
25-29	343	2,3	[1,8 ; 2,8]	<LOD	0,8	2,2	6,6	20,9	58,2	[21,4 ; 108,7]
30-34	341	1,4	[1,1 ; 1,7]	<LOD	<LOQ	1,4	5,2	20,5	31,9	[23,3 ; 51,3]
>=35	158	1,4	[0,9 ; 2,0]	<LOD	<LOQ	1,6	3,9	18,6	38,4	[20,9 ; 60,8]

Distribution des concentrations urinaires en MEHP (µg/g de créatinine)

MEHP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	2,2	[1,9 ; 2,5]	<LOD	0,8	2,3	6,9	17,7	41,1	[24,9 ; 64,9]
Age (ans)										
<=24	137	1,7	[1,1 ; 2,5]	<LOD	<LOQ	1,8	5,7	13,0	31,7	[14,2 ; 75,1]
25-29	343	2,7	[2,3 ; 3,3]	<LOQ	1,0	2,6	7,2	18,2	48,0	[18,3 ; 70,4]
30-34	341	2,1	[1,7 ; 2,5]	<LOD	0,7	2,1	7,1	18,5	33,0	[20,6 ; 53,6]
>=35	158	2,1	[1,5 ; 2,9]	<LOD	0,7	1,9	6,7	20,0	44,1	[20,2 ; 74,7]

Distribution des concentrations urinaires en MEHHP (µg/L)

MEHHP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	1,2	[0,9 ; 1,4]	<LOD	<LOD	1,7	7,0	24,7	57,3	[41,5 ; 81,4]
Age (ans)										
<=24	137	0,9	[0,6 ; 1,4]	<LOD	<LOD	1,0	6,8	17,4	46,5	[17,5 ; 74,9]
25-29	343	1,8	[1,3 ; 2,5]	<LOD	<LOQ	2,6	10,7	40,4	81,7	[48,4 ; 176,6]
30-34	341	0,9	[0,7 ; 1,3]	<LOD	<LOD	1,2	6,9	28,7	62,3	[33,7 ; 97,7]
>=35	158	1,0	[0,7 ; 1,6]	<LOD	<LOQ	1,7	5,4	13,6	23,4	[15,5 ; 29,3]

Distribution des concentrations urinaires en MEHHP (µg/g de créatinine)

MEHHP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	1,7	[1,3 ; 1,9]	<LOD	<LOQ	2,4	7,8	22,0	44,6	[29,7 ; 67,9]
Age (ans)										
<=24	137	1,2	[0,7 ; 1,9]	<LOD	<LOQ	1,3	7,6	17,7	26,5	[20,4 ; 46,2]
25-29	343	2,1	[1,6 ; 2,9]	<LOD	<LOQ	3,23	10,2	27,5	60,9	[28,5 ; 114,7]
30-34	341	1,4	[1,0 ; 1,9]	<LOD	<LOQ	1,8	7,7	23,6	53,5	[27,4 ; 92,0]
>=35	158	1,5	[1,0 ; 2,3]	<LOD	<LOQ	2,5	6,6	13,1	25,1	[16,3 ; 38,9]

Distribution des concentrations urinaires en MEOHP (µg/L)

MEOHP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	0,8	[0,7 ; 1,0]	<LOD	<LOD	1,0	4,9	17,7	45,0	[33,5 ; 57,8]
Age (ans)										
<=24	137	0,8	[NA ; 1,3]	<LOD	<LOD	0,9	5,9	16,1	44,4	[14,6 ; 77,2]
25-29	343	1,3	[0,9 ; 1,8]	<LOD	<LOQ	1,5	6,9	33,1	62,6	[40,0 ; 175,5]
30-34	341	0,6	[NA ; 0,8]	<LOD	<LOD	0,6	3,8	19,2	42,8	[25,0 ; 69,7]
>=35	158	0,7	[NA ; 1,1]	<LOD	<LOD	1,0	3,5	7,7	14,0	[8,4 ; 25,6]

Distribution des concentrations urinaires en MEOHP (µg/g de créatinine)

MEOHP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	1,1	[0,9 ; 1,3]	<LOD	<LOQ	1,4	4,9	17,4	37,6	[26,5 ; 49,7]
Age (ans)										
<=24	137	1,1	[0,7 ; 1,7]	<LOD	<LOQ	1,2	5,9	14,7	29,0	[14,1 ; 44,6]
25-29	343	1,5	[1,1 ; 2,0]	<LOD	<LOQ	1,9	6,9	26,5	53,0	[29,9 ; 103,5]
30-34	341	0,8	[0,6 ; 1,2]	<LOD	<LOD	0,9	4,5	19,0	36,1	[23,4 ; 59,2]
>=35	158	1,1	[0,7 ; 1,5]	<LOD	<LOQ	1,5	3,6	8,7	17,4	[10,3 ; 28,5]

Distribution des concentrations urinaires en ΣDEHP (µg/L)

ΣDEHP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	7,4	[6,2 ; 8,6]	0,2	2,2	8,3	28,7	84,5	177,1	[137,3 ; 312,0]
Age (ans)										
<=24	137	6,8	[4,5 ; 10,1]	0,3	2,0	7,4	28,2	70,1	200,2	[75,4 ; 342,0]
25-29	343	10,9	[8,2 ; 14,1]	0,6	3,3	11,4	43,4	143,1	244,6	[156,7 ; 508,2]
30-34	341	6,2	[4,9 ; 7,9]	0,2	1,5	6,9	26,8	83,2	211,4	[101,1 ; 581,6]
>=35	158	6,0	[4,3 ; 8,0]	0,5	1,9	6,7	20,1	45,5	63,7	[51,6 ; 106,9]

Distribution des concentrations urinaires en ΣDEHP (µg/g de créatinine)

ΣDEHP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	10,0	[8,6 ; 11,5]	0,7	3,7	11,3	30,4	81,1	152,3	[109,3 ; 217,8]
Age (ans)										
<=24	137	8,8	[5,9 ; 12,7]	0,6	3,1	10,3	28,3	71,2	113,9	[68,5 ; 170,3]
25-29	343	13,1	[10,4 ; 16,5]	1,1	4,6	14,2	43,7	112,1	213,0	[120,2 ; 355,7]
30-34	341	9,0	[7,2 ; 11,3]	0,5	2,7	11,0	29,9	82,2	191,3	[87,7 ; 494,4]
>=35	158	9,0	[6,6 ; 11,8]	1,2	3,6	9,9	24,6	50,3	80,5	[46,8 ; 94,9]

Distribution des concentrations urinaires en MCiOP (µg/L)

MCiOP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	5,2	[4,2 ; 6,3]	<LOD	1,8	7,5	23,2	101,5	165,9	[131,23 ; 200,9]
Age (ans)										
<=24	137	4,5	[2,6 ; 7,6]	<LOD	1,7	5,3	20,8	97,7	182,6	[63,3 ; 279,5]
25-29	343	8,2	[5,7 ; 11,8]	<LOD	2,4	11,6	57,8	154,0	213,2	[156,6 ; 240,0]
30-34	341	4,6	[3,5 ; 6,0]	<LOD	1,9	7,1	17,4	63,6	115,8	[84,7 ; 145,6]
>=35	158	3,5	[2,4 ; 5,1]	<LOD	0,9	6,8	14,8	41,2	60,61	[44,3 ; 80,8]

Distribution des concentrations urinaires en MCiOP (µg/g de créatinine)

MCiOP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	7,1	[5,9 ; 8,5]	<LOQ	2,6	9,2	29,2	91,4	147,0	[118,4 ; 188,5]
Age (ans)										
<=24	137	5,9	[3,4 ; 9,9]	<LOD	2,1	6,7	26,7	94,6	154,4	[74,0 ; 207,1]
25-29	343	9,9	[7,1 ; 13,7]	<LOQ	3,2	12,3	56,1	128,6	199,6	[134,9 ; 245,2]
30-34	341	6,8	[5,3 ; 8,8]	<LOQ	3,1	9,0	24,5	77,0	121,9	[96,6 ; 155,0]
>=35	158	5,3	[3,9 ; 7,4]	<LOQ	1,5	8,6	22,3	40,1	64,2	[41,9 ; 91,3]

Distribution des concentrations urinaires en MHiNP ($\mu\text{g/L}$)

MHiNP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	2,1	[1,7 ; 2,6]	<LOD	<LOQ	3,3	15,3	48,1	91,0	[70,3 ; 106,2]
Age (ans)										
<=24	137	2,0	[1,2 ; 3,3]	<LOD	<LOQ	2,6	14,1	48,3	78,0	[34,2 ; 100,2]
25-29	343	3,0	[2,2 ; 4,2]	<LOD	<LOQ	4,9	24,1	67,4	113,6	[77,9 ; 161,8]
30-34	341	1,86	[1,3 ; 2,5]	<LOD	<LOD	2,7	14,3	41,3	76,0	[58,6 ; 101,9]
>=35	158	1,7	[1,0 ; 2,7]	<LOD	<LOD	3,1	10,3	24,1	49,9	[30,6 ; 88,9]

Distribution des concentrations urinaires en MHiNP ($\mu\text{g/g}$ de créatinine)

MHiNP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	2,9	[2,3 ; 3,6]	<LOD	<LOQ	4,4	16,5	49,5	86,3	[68,5 ; 107,7]
Age (ans)										
<=24	137	2,6	[1,5 ; 4,3]	<LOD	<LOQ	3,7	14,9	50,5	88,2	[31,4 ; 109,6]
25-29	343	3,6	[2,7 ; 4,9]	<LOD	<LOQ	6,2	25,2	65,2	99,4	[70,9 ; 116,5]
30-34	341	2,7	[1,9 ; 3,7]	<LOD	<LOQ	4,2	15,8	45,1	73,6	[52,8 ; 96,0]
>=35	158	2,5	[1,7 ; 3,8]	<LOD	<LOQ	4,0	11,9	36,4	55,6	[43,2 ; 70,1]

Distribution des concentrations urinaires en MOiNP ($\mu\text{g/L}$)

MOiNP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	NC*	[NC ; NC]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	3,0	8,8	[4,7 ; 12,7]
Age (ans)										
<=24	137	NC*	[NC ; NC]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	4,4	12,2	[2,4 ; 21,6]
25-29	343	NC*	[NC ; NC]	<LOD	<LOD	<LOD	0,8	6,2	13,2	[6,5 ; 18,2]
30-34	341	NC*	[NC ; NC]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	2,0	5,4	[3,0 ; 10,6]
>=35	158	NC*	[NC ; NC]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1,8	3,1	[2,2 ; 7,3]

* NC = non calculé

Distribution des concentrations urinaires en MOiNP ($\mu\text{g/g}$ de créatinine)

MOiNP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	NC*	[NC ; NC]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	2,6	7,1	[3,8 ; 10,1]
Age (ans)										
<=24	137	NC*	[NC ; NC]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	3,3	11,1	[1,6 ; 21,6]
25-29	343	NC*	[NC ; NC]	<LOD	<LOD	<LOD	0,855	4,7	10,5	[4,5 ; 15,8]
30-34	341	NC*	[NC ; NC]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	1,9	5,4	[2,7 ; 7,8]
>=35	158	NC*	[NC ; NC]	<LOD	<LOD	<LOD	<LOQ	1,7	3,2	[2,1 ; 7,5]

* NC = non calculé

Distribution des concentrations urinaires en Σ DiNP ($\mu\text{g/L}$)

Σ DiNP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	11,0	[9,1 ; 13,0]	0,3	3,4	13,3	45,4	149,7	277,0	[214,9 ; 321,0]
Age (ans)										
<=24	137	10,2	[6,5 ; 15,1]	0,4	3,0	11,0	44,2	156,7	272,1	[108,20 ; 339,7]
25-29	343	16,5	[12,0 ; 22,1]	0,6	4,4	19,4	84,2	258,0	325,4	[285,8 ; 356,8]
30-34	341	9,7	[7,5 ; 12,6]	0,3	3,0	13,0	37,3	136,2	189,7	[148,3 ; 252,3]
>=35	158	8,2	[5,9 ; 11,1]	0,35	3,4	11,0	26,1	66,4	106,3	[75,2 ; 181,7]

Distribution des concentrations urinaires en Σ DiNP ($\mu\text{g/g}$ de créatinine)

Σ DiNP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total	989	15,0	[12,6 ; 17,7]	0,9	4,9	17,2	52,5	146,0	226,4	[183,6 ; 305,4]
Age (ans)										
<=24	137	13,3	[8,5 ; 20,1]	0,9	3,8	13,9	50,3	122,5	220,8	[103,8 ; 354,0]
25-29	343	19,9	[15,0 ; 25,8]	1,4	6,0	23,0	86,0	200,9	298,7	[212,1 ; 335,8]
30-34	341	14,1	[11,1 ; 17,9]	0,9	4,7	17,0	49,8	140,0	193,2	[151,3 ; 221,2]
>=35	158	12,3	[9,4 ; 15,9]	1,0	4,9	15,0	36,5	77,9	108,3	[90,1 ; 139,1]

Annexe 5 : Liste des variables testées dans le modèle pour la recherche des déterminants de l'imprégnation par les phtalates

La procédure ci-dessous a été utilisée pour sélectionner les variables potentiellement liées aux niveaux d'imprégnation par les métabolites de phtalates :

- Dans un premier temps, la liste ci-dessous de variables à analyser a été établie à partir des données connues de l'exposition aux phtalates (cf. § 3.17.1.2).
- Parmi ces variables, certaines ont été sélectionnées *a priori* afin d'être forcées dans le modèle. Les variables explicatives retenues à cette étape concernaient : la quantité d'eau embouteillée consommée pendant la grossesse, le statut tabagique de la mère, le type d'accouchement, l'utilisation de cosmétiques (parfum, maquillage, déodorant, crème solaire, lotions, huiles corporelles, lait autobronzant, autres crèmes), la consommation des produits préemballés dans du plastique, le temps consacré quotidiennement aux tâches ménagères. Les variables d'ajustement retenues étaient : l'âge de la mère, son indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse, le revenu mensuel du foyer, le niveau d'études de la mère et la concentration en créatinine urinaire. A l'issue de cette étape, un premier modèle était obtenu.
- Chacune des variables explicatives sélectionnées mais non « forcées » ont ensuite été introduites une à une dans le premier modèle. Seules les variables améliorant le critère d'information d'Akaike (AIC) ont été conservées. A l'issue de cette étape, les variables dont l'association avec l'imprégnation des femmes enceintes par les phtalates a été étudiée concernaient :
 - o Pour la somme des métabolites du DEHP (Σ DEHP) : l'utilisation de peinture pendant la grossesse, la fréquence de consommation de produits laitiers à base de crème.
 - o Pour la somme des métabolites du DiNP (Σ DiNP) : l'utilisation de peinture pendant la grossesse.
 - o Pour la somme des métabolites de phtalates à chaîne courte : l'utilisation de produits de soin pour les cheveux (shampooing, après-shampooing, gel, autre produits)

L'ensemble des variables sélectionnées aux étapes précédentes était inclus dans le modèle final.

Variables testées dans le modèle

Variables d'ajustement

Revenu mensuel du foyer
Niveau d'étude de la mère
Concentration urinaire de créatinine
Age de la mère
IMC avant la grossesse

Variables explicatives

Type d'accouchement
Consommation d'eau en bouteille
Fréquence de consommation d'aliments pré-emballés
Fréquence de consommation de viande rouge
Fréquence de consommation de viande blanche
Fréquence de consommation d'aliments riches en acides gras saturés (beurre, mayonnaise, etc.)
Fréquence de consommation de crèmes laitières (crème fraîche, glaces, entremets)
Fréquence de consommation de fromage
Fréquence de consommation de vin une fois l'état de grossesse connu
Temps quotidien consacré aux tâches ménagères
Fréquence d'utilisation de produits d'entretien pour le ménage
Réalisation de travaux dans le logement pendant la grossesse
Utilisation de peinture pendant la grossesse
Fréquence d'utilisation de vernis à ongle
Fréquence d'utilisation de cosmétiques (parfum, crème de soin, maquillage)
Fréquence d'utilisation de soins pour les cheveux (shampoing, après-shampoing, gel, etc.)
Fréquence d'utilisation de produits de traitement pour les cheveux (teinture, défrisage, etc.)
Fréquence de prise de douche et/ou de bain
Présence de revêtement en plastique (dont PVC) dans le logement
Statut tabagique de la mère

Annexe 6 : Distributions détaillées de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes des femmes enceintes ayant accouché en France continentale en 2011

Distribution des concentrations urinaires en 3-PBA (µg/L)

3-PBA	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	1 077	0,36	[0,33 ; 0,38]	0,10	0,18	0,36	0,73	1,3	1,9	[1,59 ; 2,19]
Âge (ans)										
<=24	148	0,30	[0,24 ; 0,36]	0,08	0,15	0,31	0,65	1,0	1,4	[1,02 ; 2,23]
25-29	362	0,40	[0,35 ; 0,45]	0,10	0,19	0,40	0,82	1,47	1,9	[1,52 ; 2,50]
30-34	379	0,36	[0,32 ; 0,41]	0,10	0,19	0,36	0,75	1,31	1,9	[1,48 ; 2,40]
>=35	176	0,34	[0,28 ; 0,40]	0,09	0,16	0,33	0,65	1,13	1,9	[1,14 ; 2,74]

Distribution des concentrations urinaires en 3-PBA ajustées sur la créatinine (µg/g de créatinine)

3-PBA	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	1 077	0,50	[0,47 ; 0,53]	0,17	0,28	0,50	0,83	1,50	2,15	[1,77 ; 2,45]
Âge (ans)										
<=24	148	0,41	[0,35 ; 0,47]	0,15	0,23	0,42	0,69	0,95	1,33	[0,93 ; 1,763]
25-29	362	0,54	[0,48 ; 0,62]	0,17	0,30	0,58	1,00	1,78	2,32	[1,99 ; 2,48]
30-34	379	0,49	[0,43 ; 0,55]	0,18	0,27	0,49	0,80	1,44	2,14	[1,50 ; 2,90]
>=35	176	0,51	[0,45 ; 0,59]	0,19	0,31	0,49	0,84	1,35	1,85	[1,413 ; 2,39]

Distribution des concentrations urinaires en cis-DBCA (µg/L)

cis-DBCA	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	1 077	0,23	[0,21 ; 0,25]	0,06	0,11	0,23	0,46	0,89	1,38	[1,30 ; 1,49]
Âge (ans)										
<=24	148	0,22	[0,17 ; 0,28]	0,05	0,09	0,26	0,40	0,81	1,31	[0,67 ; 2,07]
25-29	362	0,26	[0,22 ; 0,30]	0,06	0,12	0,24	0,52	1,17	1,60	[1,30 ; 1,90]
30-34	379	0,25	[0,21 ; 0,28]	0,06	0,12	0,24	0,57	0,85	1,31	[0,91 ; 1,52]
>=35	176	0,20	[0,17 ; 0,24]	0,06	0,10	0,20	0,38	0,67	1,06	[0,69 ; 1,28]

Distribution des concentrations urinaires en cis-DBCA ajustées sur la créatinine (µg/g de créatinine)

cis-DBCA	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	1 077	0,33	[0,30 ; 0,35]	0,10	0,16	0,33	0,61	1,11	1,49	[1,31 ; 1,65]
Âge (ans)										
<=24	148	0,30	[0,25 ; 0,37]	0,09	0,15	0,31	0,52	0,97	1,26	[0,96 ; 1,99]
25-29	362	0,35	[0,31 ; 0,40]	0,10	0,17	0,36	0,65	1,32	1,74	[1,45 ; 2,19]
30-34	379	0,33	[0,29 ; 0,38]	0,10	0,16	0,33	0,66	1,13	1,36	[1,21 ; 1,78]
>35	176	0,30	[0,27 ; 0,34]	0,10	0,18	0,30	0,49	0,95	1,17	[1,02 ; 1,52]

Distribution des concentrations urinaires en cis-DCCA (µg/L)

cis-DCCA	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	1 056	0,16	[0,15 ; 0,17]	0,05	0,08	0,16	0,30	0,57	0,91	[0,77 ; 0,98]
Âge (ans)										
<=24	146	0,18	[0,15 ; 0,21]	0,05	0,09	0,18	0,35	0,55	0,81	[0,54 ; 1,07]
25-29	357	0,17	[0,15 ; 0,20]	0,06	0,09	0,16	0,32	0,62	0,92	[0,71 ; 1,10]
30-34	370	0,15	[0,14 ; 0,17]	0,04	0,07	0,15	0,26	0,56	0,87	[0,65 ; 0,98]
>35	172	0,15	[0,12 ; 0,17]	0,04	0,07	0,15	0,26	0,56	0,85	[0,61 ; 1,03]

Distribution des concentrations urinaires en cis-DCCA ajustées sur la créatinine (µg/g de créatinine)

cis-DCCA	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	1 056	0,22	[0,21 ; 0,24]	0,09	0,12	0,20	0,38	0,69	1,05	[0,83 ; 1,16]
Âge (ans)										
<=24	146	0,24	[0,20 ; 0,28]	0,10	0,13	0,20	0,40	0,66	1,02	[0,60 ; 1,45]
25-29	357	0,24	[0,21 ; 0,27]	0,08	0,12	0,21	0,41	0,74	1,14	[0,79 ; 2,01]
30-34	370	0,21	[0,19 ; 0,23]	0,08	0,11	0,18	0,30	0,71	1,04	[0,79 ; 1,15]
>35	172	0,22	[0,20 ; 0,25]	0,09	0,11	0,23	0,37	0,60	0,81	[0,62 ; 1,07]

Distribution des concentrations urinaires en trans-DCCA (µg/L)

trans-DCCA	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	1 077	0,27	[0,25 ; 0,30]	0,06	0,12	0,26	0,57	1,28	2,29	[1,61 ; 2,73]
Âge (ans)										
<=24	148	0,26	[0,20 ; 0,32]	0,06	0,13	0,25	0,58	1,05	1,73	[0,95 ; 2,51]
25-29	362	0,30	[0,26 ; 0,30]	0,08	0,13	0,29	0,61	1,39	2,66	[1,51 ; 3,75]
30-34	379	0,25	[0,22 ; 0,29]	0,06	0,11	0,23	0,48	1,32	2,27	[1,40 ; 4,63]
>35	176	0,27	[0,22 ; 0,33]	0,06	0,11	0,26	0,59	1,16	2,03	[1,28 ; 2,98]

Distribution des concentrations urinaires en trans-DCCA ajustées sur la créatinine (µg/g de créatinine)

trans-DCCA	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	1 077	0,38	[0,35 ; 0,42]	0,12	0,18	0,34	0,72	1,38	2,62	[1,91 ; 3,36]
Âge (ans)										
<=24	148	0,35	[0,29 ; 0,43]	0,11	0,18	0,32	0,63	1,14	1,91	[1,12 ; 2,71]
25-29	362	0,42	[0,36 ; 0,49]	0,12	0,19	0,37	0,83	1,64	3,13	[1,80 ; 4,43]
30-34	379	0,34	[0,29 ; 0,40]	0,11	0,16	0,30	0,56	1,54	2,70	[1,61 ; 4,14]
>=35	176	0,41	[0,36 ; 0,48]	0,13	0,18	0,42	0,81	1,25	1,95	[1,32 ; 2,73]

Distribution des concentrations urinaires totales en pyréthrinoides (µg/L)

Somme*	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	1 056	1,18	[1,10 ; 1,27]	0,33	0,61	1,14	2,26	4,24	6,20	[5,17 ; 7,42]
Âge (ans)										
<=24	146	1,14	[0,95 ; 1,38]	0,32	0,64	1,21	2,06	3,29	4,65	[3,31 ; 6,55]
25-29	360	1,31	[1,13 ; 1,51]	0,41	0,67	1,25	2,47	4,81	6,71	[5,43 ; 7,45]
30-34	378	1,16	[1,03 ; 1,31]	0,29	0,56	1,10	2,22	4,44	6,25	[4,64 ; 8,66]
>=35	172	1,08	[0,91 ; 1,26]	0,31	0,55	1,06	1,89	3,39	5,50	[3,62 ; 8,00]

* Σ(3-PBA ; cis-DBCA ; cis-DCCA ; trans-DCCA)

Distribution des concentrations urinaires totales en pyréthrinoides (µg/g de créatinine)

Somme*	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	1 056	1,65	[1,55 ; 1,76]	0,62	0,94	1,62	2,65	4,76	6,89	[5,61 ; 7,65]
Âge (ans)										
<=24	146	1,55	[1,33 ; 1,78]	0,57	0,95	1,59	2,37	3,48	4,93	[3,49 ; 6,40]
25-29	360	1,79	[1,58 ; 2,01]	0,64	1,03	1,79	2,94	5,56	7,48	[5,93 ; 8,53]
30-34	378	1,58	[1,40 ; 1,76]	0,60	0,875	1,42	2,70	4,98	7,04	[5,16 ; 9,53]
>=35	172	1,66	[1,47 ; 1,84]	0,65	0,95	1,76	2,44	3,89	5,54	[3,91 ; 6,94]

* Σ(3-PBA ; cis-DBCA ; cis-DCCA ; trans-DCCA)

Annexe 7 : Liste des variables testées dans le modèle pour la recherche des déterminants de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes

La procédure suivante a été utilisée pour sélectionner les variables potentiellement liées aux niveaux d'imprégnation par les pyréthriinoïdes :

- dans un premier temps, la liste ci-dessous de variables à analyser a été établie à partir des données connues concernant les sources d'exposition aux pyréthriinoïdes (cf. § 3.5.1.2).
- parmi ces variables, certaines ont été sélectionnées *a priori*, qu'elles soient statistiquement significatives ou non, afin d'être forcées dans le modèle, compte tenu de leur influence connue sur l'exposition aux pyréthriinoïdes. Les variables retenues à cette étape concernaient : la consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique, l'âge de la mère, son indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse, le revenu mensuel du foyer, la vague d'inclusion (rendant compte de la saison à laquelle le recueil a été effectué) et la concentration en créatinine urinaire. A l'issue de cette étape, un premier modèle était obtenu.
- l'ensemble des variables explicatives non sélectionnées précédemment ont ensuite été introduites une à une dans le premier modèle. Seules les variables améliorant le critère d'information d'Akaike (AIC) ont été conservées. A l'issue de cette étape, les variables dont l'association avec l'imprégnation des femmes enceintes par les pyréthriinoïdes a été étudiée concernaient :
 - o Pour le 3-PBA : le statut tabagique de la mère, sa consommation d'alcool avant que l'état de grossesse ne soit connu, la fréquence de consommation de pommes, de certains légumes (haricots verts, petits pois), de poisson et de produits laitiers au cours des trois derniers mois de la grossesse et l'utilisation d'insecticides contre les insectes rampants et les puces pendant la grossesse ainsi que le nombre d'accouchement(s) précédent(s).
 - o Pour la somme des pyréthriinoïdes : le statut tabagique de la mère, la fréquence de consommation de pommes, de choux, de poisson et de produits laitiers au cours des trois derniers mois de la grossesse et l'utilisation d'insecticides contre les insectes rampants, volants et les poux pendant la grossesse.

L'ensemble des variables sélectionnées aux étapes précédentes étaient incluses dans le modèle final.

Variables testées dans le modèle

Variables d'ajustement

Pays de naissance de la mère
Statut matrimonial de la mère
Revenu mensuel du foyer
Niveau d'étude
Concentration urinaire de créatinine
Age gestationnel à l'accouchement (semaines)
Age de la mère
IMC
Prise de poids pendant la grossesse
Nombre d'accouchement(s) précédent(s)
Allaitement des enfants précédents

Variables explicatives

Fréquence de consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique
Fréquence de consommation de produits carnés (abats, charcuterie, œufs, viande)
Fréquence de consommation de coquillages et crustacés
Fréquence de consommation de poisson
Fréquence de consommation d'agrumes
Fréquence de consommation de pommes
Fréquence de consommation d'abricots
Fréquence de consommation de raisin
Fréquence de consommation de fraises
Fréquence de consommation de choux

Variables explicatives (suite)

Fréquence de consommation de légumes verts (haricots verts et petits pois)
Fréquence de consommation de pommes de terre
Fréquence de consommation de céréales (pâtes, riz, pain, céréales)
Fréquence de consommation de produits laitiers
Fréquence de consommation d'alcool pendant la grossesse
Fréquence de consommation d'alcool avant l'état de grossesse connu
Utilisation de pesticides pour les plantes d'intérieur pendant la grossesse
Utilisation de pesticides pour les plantes extérieures pendant la grossesse
Utilisation de pesticides pour le potager et arbres fruitiers pendant la grossesse
Utilisation de produits anti-poux pendant la grossesse
Utilisation de produits anti-puces pendant la grossesse
Utilisation de produits pour lutter contre les rongeurs pendant la grossesse
Utilisation de produits pour lutter contre les termites pendant la grossesse
Utilisation d'insecticides contre les insectes rampants pendant la grossesse
Utilisation d'insecticides contre les insectes volants pendant la grossesse
Profession agricole potentiellement exposante aux pesticides
Profession exposante aux pesticides
Vague d'inclusion dans Elfe
Statut tabagique de la mère
Présence de vignes à proximité de la résidence
Présence de culture de fruits (vergers, fruits à coque, fruits oléagineux)
Présence de grandes cultures céréalières (blé, maïs, orge, etc.)
Présence de cultures industrielles (pommes de terre, betteraves, etc)

Annexe 8 : Facteurs d'équivalence toxique (TEF) des dioxines, furanes et PCB-DL établis par l'OMS en 1998 et 2005

	TEF OMS 1998	TEF OMS 2005
PCDD		
2,3,7,8-TCDD	1	1
1,2,3,7,8-PeCDD	1	1
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0,1	0,1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0,1	0,1
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0,1	0,1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0,01	0,01
OCDD	0,0001	0,0003
PCDF		
2,3,7,8-TCDF	0,1	0,1
1,2,3,7,8-PeCDF	0,05	0,03
2,3,4,7,8-PeCDF	0,5	0,3
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0,1	0,1
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0,1	0,1
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0,01	0,01
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0,01	0,01
OCDF	0,0001	0,0003
PCB non ortho		
PCB 77	0,0001	0,0001
PCB 81	0,0001	0,0003
PCB 126	0,1	0,1
PCB 169	0,01	0,03
PCB mono ortho		
PCB 105	0,0001	0,00003
PCB 114	0,0005	0,00003
PCB 118	0,0001	0,00003
PCB 123	0,0001	0,00003
PCB 156	0,0005	0,00003
PCB 157	0,0005	0,00003
PCB 167	0,00001	0,00003
PCB 189	0,0001	0,00003

Les valeurs en gras indiquent une modification de la valeur du TEF entre 1998 et 2005.

Annexe 9 : Distributions détaillées de l'imprégnation par les dioxines, furanes et PCB chez les femmes enceintes ayant fait l'objet d'un dosage

Niveaux de dioxines (résultats non pondérés)

Distribution des concentrations sériques de 1,2,3,7,8-PentaCDD (pg/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	197	15,7	[14,7 ; 16,7]	< LOQ	< LOQ	16,2	21,6	25,5	32,3	59,1
Âge (ans)										
<=24	29	10,0	[8,7 ; 11,3]	< LOQ	< LOQ	< LOQ	13,3	14,5	15,9	21,7
25-29	68	13,9	[12,5 ; 15,6]	< LOQ	< LOQ	13,8	18,4	23,6	24,7	59,1
30-34	68	17,8	[16,0 ; 19,7]	< LOQ	14,9	18,6	22,0	29,0	38,3	44,3
>=35	31	21,3	[18,8 ; 23,9]	< LOQ	17,3	21,6	25,5	32,0	36,6	48,3

Distribution des concentrations sériques de 1,2,3,7,8-PentaCDD (pg/g lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	197	1,60	[1,51 ; 1,70]	< LOQ	< LOQ	1,69	2,01	2,53	3,01	6,40
Âge (ans)										
<=24	29	1,08	[0,941 ; 1,25]	< LOQ	< LOQ	< LOQ	1,40	1,76	2,01	2,22
25-29	68	1,42	[1,27 ; 1,57]	< LOQ	< LOQ	1,409	1,82	2,17	2,83	6,40
30-34	68	1,79	[1,64 ; 1,95]	< LOQ	1,58	1,83	2,13	2,65	3,20	4,72
>=35	31	2,14	[1,92 ; 2,36]	< LOQ	1,772	2,086	2,46	2,95	3,58	4,49

Distribution des concentrations sériques de 1,2,3,6,7,8-HexaCDD (pg/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	45,7	[42,4 ; 49,2]	22,6	32,2	46,6	63,2	86,0	105	164
Âge (ans)										
<=24	31	28,1	[24,1 ; 32,5]	18,08	20,9	27,0	43,7	51,1	55,6	62,3
25-29	72	41,7	[37,1 ; 46,4]	26,1	32,3	41,0	57,2	72,9	83,8	142
30-34	69	53,9	[48,3 ; 60,4]	30,7	41,4	56,6	70,1	101	127	164
>=35	35	61,8	[53,0 ; 71,6]	34,3	45,3	65,2	83,3	94,6	130	162

Distribution des concentrations sériques de 1,2,3,6,7,8-HexaCDD (pg/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	4,65	[4,35 ; 4,97]	2,59	3,38	4,79	6,42	8,35	10,7	17,4
Âge (ans)										
<=24	31	3,05	[2,63 ; 3,51]	2,14	2,39	2,84	3,98	5,27	6,33	7,04
25-29	72	4,23	[3,78 ; 4,69]	2,72	3,38	4,14	5,32	6,79	8,03	15,4
30-34	69	5,41	[4,83 ; 6,00]	3,28	3,97	5,47	6,97	9,97	11,0	17,4
>=35	35	6,15	[5,28 ; 7,08]	3,67	4,78	6,28	8,12	10,3	11,1	16,2

Distribution des concentrations sériques de 1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDD (pg/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	78,0	[72,1 ; 84,4]	37,8	52,1	73,7	111	169	192	1447
Âge (ans)										
<=24	31	61,5	[50,6 ; 76,0]	32,0	38,3	63,4	76,1	117	182	309
25-29	72	72,0	[63,2 ; 82,0]	36,3	48,9	67,8	103	141	169	651
30-34	69	84,1	[73,1 ; 97,7]	44,3	55,4	77,8	115	174	207	1 447
>=35	35	99,9	[85,7 ; 117]	57,4	72,2	98,8	130	183	200	394

Distribution des concentrations sériques de 1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDD (pg/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	7,98	[7,35 ; 8,61]	4,12	5,18	7,48	10,8	16,9	20,5	154
Âge (ans)										
<=24	31	6,67	[5,52 ; 8,14]	4,02	4,51	6,22	8,09	12,5	20,5	32,8
25-29	72	7,35	[6,41 ; 8,41]	4,03	4,77	6,49	10,8	14,5	16,7	70,6
30-34	69	8,41	[7,34 ; 9,87]	4,44	5,60	7,65	10,4	17,6	21,5	154
>=35	35	9,94	[8,53 ; 11,6]	5,36	8,00	9,55	13,2	19,5	20,1	36,6

Distribution des concentrations sériques de OctaCDD (pg/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	765	[716 ; 819]	414	564	744	990	1 318	1 930	9 831
Âge (ans)										
<=24	31	634	[535 ; 750]	354	430	570	964	1 230	1 335	1 872
25-29	72	731	[655 ; 822]	400	526	752	968	1 097	1 387	4 492
30-34	69	826	[735 ; 934]	485	632	759	1 020	1 440	2 011	9 831
>=35	35	849	[739 ; 987]	508	630	817	976	1 578	2 105	3 206

Distribution des concentrations sériques de OctaCDD (pg/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	77,7	[72,7 ; 83,0]	43,4	57,2	74,4	97,6	131	205	1 047
Âge (ans)										
<=24	31	69,0	[57,9 ; 81,9]	37,3	52,5	63,5	90,8	129	151	228
25-29	72	74,4	[66,4 ; 83,1]	42,2	56,2	72,1	95,5	124	144	487
30-34	69	82,8	[73,8 ; 93,7]	50,7	62,1	78,0	93,1	143	204	1 047
>=35	35	84,4	[72,1 ; 98,1]	50,1	61,3	84,0	105,3	143	215	298

Niveaux furanes
Distribution des concentrations sériques de 2,3,4,7,8-pentaCDF (pg/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	33,4	[31,2 ; 35,7]	18,0	24,2	34,9	46,1	56,2	70,4	170,3
Âge (ans)										
<=24	31	20,8	[18,0 ; 23,9]	13,0	16,2	20,3	27,9	33,3	37,0	39,8
25-29	72	30,1	[27,8 ; 32,7]	19,8	23,4	30,8	37,2	50,4	54,9	58,4
30-34	69	38,4	[34,6 ; 42,2]	20,4	31,6	40,2	49,2	61,5	67,5	84,4
>=35	35	48,1	[40,9 ; 57,1]	24,6	36,6	48,0	68,3	89,2	106	170

Distribution des concentrations sériques de 2,3,4,7,8-pentaCDF (pg/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	3,40	[3,21 ; 3,61]	1,91	2,69	3,34	4,46	5,86	6,79	12,75
Âge (ans)										
<=24	31	2,26	[2,00 ; 2,56]	1,57	1,852	2,35	2,76	3,67	3,87	4,61
25-29	72	3,06	[2,83 ; 3,31]	2,03	2,573	3,06	3,49	4,58	5,84	7,74
30-34	69	3,86	[3,54 ; 4,21]	2,46	3,30	3,90	5,15	5,83	6,66	7,27
>=35	35	4,78	[4,13 ; 5,46]	2,81	3,89	4,61	6,21	8,40	9,64	12,8

Distribution des concentrations sériques de 1,2,3,4,7,8-hexaCDF (pg/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	13,6	[13,0 ; 14,3]	< LOQ	10,8	13,6	17,1	20,9	24,3	56,1
Âge (ans)										
<=24	31	11,0	[9,79 ; 12,3]	< LOQ	< LOQ	11,2	14,0	16,3	20,2	22,7
25-29	72	12,4	[11,6 ; 13,2]	< LOQ	< LOQ	12,6	15,1	17,4	18,6	24,1
30-34	69	15,0	[13,9 ; 16,1]	< LOQ	12,5	14,8	17,5	20,6	26,2	33,6
>=35	35	17,2	[14,9 ; 19,8]	11,0	13,5	16,6	21,6	31,9	35,9	56,1

Distribution des concentrations sériques de 1,2,3,4,7,8-hexaCDF (pg/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	1,39	[1,33 ; 1,45]	< LOQ	1,12	1,36	1,73	2,18	2,42	3,96
Âge (ans)										
<=24	31	1,19	[1,07 ; 1,33]	< LOQ	< LOQ	1,17	1,41	1,68	2,13	2,54
25-29	72	1,26	[1,17 ; 1,36]	< LOQ	< LOQ	1,23	1,50	1,78	2,15	2,84
30-34	69	1,50	[1,41 ; 1,61]	< LOQ	1,20	1,43	1,85	2,14	2,31	2,90
>=35	35	1,71	[1,52 ; 1,93]	1,11	1,36	1,70	2,09	2,86	3,42	3,96

Distribution des concentrations sériques de 1,2,3,6,7,8-hexaCDF (pg/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	14,7	[14,0 ; 15,5]	< LOQ	11,6	14,6	18,2	22,4	27,5	70,1
Âge (ans)										
<=24	31	11,7	[10,5 ; 12,8]	< LOQ	10,3	11,7	14,0	15,8	17,9	19,3
25-29	72	13,2	[12,2 ; 14,2]	< LOQ	10,8	13,2	16,0	20,3	21,2	31,9
30-34	69	16,2	[15,1 ; 17,3]	11,0	13,4	16,2	19,5	23,0	26,2	32,3
>=35	35	18,6	[15,8 ; 21,8]	11,1	13,3	18,1	23,5	30,8	42,8	70,1

Distribution des concentrations sériques de 1,2,3,6,7,8-hexaCDF (pg/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	1,50	[1,43 ; 1,57]	< LOQ	1,24	1,45	1,84	2,42	2,64	4,95
Âge (ans)										
<=24	31	1,27	[1,16 ; 1,38]	< LOQ	1,09	1,28	1,50	1,81	1,87	2,47
25-29	72	1,34	[1,25 ; 1,46]	< LOQ	1,10	1,34	1,57	1,98	2,63	3,77
30-34	69	1,62	[1,52 ; 1,74]	1,16	1,34	1,67	2,02	2,33	2,56	2,73
>=35	35	1,85	[1,61 ; 2,13]	1,16	1,43	1,73	2,29	2,88	3,96	4,95

Niveaux de PCB (résultats non pondérés)
Distribution des concentrations sériques de PCB 105 (ng/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	10,2	[9,40 ; 11,0]	4,68	7,10	10,3	14,2	22,3	25,9	47,7
Âge (ans)										
<=24	31	6,99	[5,73 ; 8,31]	3,47	4,49	7,43	10,4	13,7	14,7	21,1
25-29	72	9,27	[8,24 ; 10,5]	4,73	6,41	9,16	13,2	16,9	22,2	31,1
30-34	69	11,3	[9,89 ; 12,8]	5,54	7,60	11,0	15,2	23,8	29,5	47,7
>=35	35	14,5	[12,3 ; 17,1]	8,56	11,3	12,9	20,7	26,1	36,4	37,4

Distribution des concentrations sériques de PCB 105 (ng/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	1,04	[0,957 ; 1,12]	0,546	0,698	1,02	1,46	2,03	3,01	5,17
Âge (ans)										
<=24	31	0,757	[0,630 ; 0,896]	0,475	0,566	0,717	1,10	1,45	1,53	1,76
25-29	72	0,939	[0,827 ; 1,06]	0,471	0,670	0,937	1,38	1,76	2,45	3,46
30-34	69	1,13	[0,994 ; 1,28]	0,595	0,737	1,10	1,55	2,12	2,96	5,17
>=35	35	1,45	[1,24 ; 1,70]	0,858	1,07	1,36	1,82	3,04	3,65	5,01

Distribution des concentrations sériques de PCB 114 (ng/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	207	2,03	[1,88 ; 2,20]	0,98	1,43	2,08	3,11	4,21	4,92	10,07
Âge (ans)										
<=24	31	1,24	[1,04 ; 1,48]	0,58	0,97	1,21	1,73	1,99	2,28	4,00
25-29	72	1,76	[1,56 ; 1,96]	0,83	1,27	1,78	2,45	3,26	4,26	4,45
30-34	68	2,39	[2,13 ; 2,67]	1,31	1,78	2,50	3,25	3,94	4,88	6,96
>=35	35	3,19	[2,64 ; 3,81]	1,81	2,25	3,04	4,36	7,14	7,92	10,1

Distribution des concentrations sériques de PCB 114 (ng/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	207	0,207	[0,191 ; 0,223]	0,103	0,150	0,199	0,294	0,407	0,543	1,05
Âge (ans)										
<=24	31	0,134	[0,116 ; 0,157]	0,069	0,107	0,144	0,178	0,206	0,208	0,424
25-29	72	0,179	[0,159 ; 0,200]	0,102	0,123	0,183	0,233	0,351	0,413	0,606
30-34	68	0,238	[0,211 ; 0,267]	0,131	0,172	0,249	0,329	0,393	0,541	0,626
>=35	35	0,316	[0,262 ; 0,372]	0,191	0,239	0,289	0,430	0,662	0,777	1,05

Distribution des concentrations sériques de PCB 118 (ng/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	47,0	[43,8 ; 50,5]	24,0	34,3	48,4	61,8	91,1	113	221
Âge (ans)										
<=24	31	31,6	[26,3 ; 36,9]	16,9	23,4	35,4	43,1	52,7	57,0	64,2
25-29	72	42,0	[37,2 ; 47,0]	22,8	30,2	43,7	57,2	74,2	90,1	121
30-34	69	52,9	[46,6 ; 60,0]	30,2	39,2	50,5	71,1	96,1	120	221
>=35	35	67,7	[58,6 ; 77,4]	45,3	50,7	58,7	87,8	140	151	168

Distribution des concentrations sériques de PCB 118 (ng/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	4,80	[4,46 ; 5,15]	2,56	3,41	4,87	6,33	9,17	11,8	22,6
Âge (ans)										
<=24	31	3,44	[2,91 ; 4,04]	2,03	2,81	3,70	4,59	5,89	6,00	6,95
25-29	72	4,29	[3,85 ; 4,83]	2,46	3,16	4,25	5,56	8,94	9,75	12,7
30-34	69	5,32	[4,72 ; 5,95]	2,82	3,94	5,16	7,21	8,51	11,5	22,6
>=35	35	6,73	[5,84 ; 7,84]	4,61	5,23	6,03	8,23	14,1	16,1	19,8

Distribution des concentrations sériques de PCB 126 (ng/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	0,178	[0,166 ; 0,191]	< LOQ	0,126	0,182	0,252	0,342	0,391	0,706
Âge (ans)										
<=24	31	0,115	[0,101 ; 0,130]	< LOQ	< LOQ	0,118	0,151	0,176	0,211	0,235
25-29	72	0,160	[0,144 ; 0,179]	< LOQ	0,119	0,158	0,226	0,308	0,344	0,451
30-34	69	0,202	[0,181 ; 0,226]	< LOQ	0,146	0,213	0,272	0,339	0,376	0,567
>=35	35	0,262	[0,228 ; 0,303]	0,162	0,200	0,250	0,357	0,440	0,521	0,706

Distribution des concentrations sériques de PCB 126 (ng/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	0,018	[0,017 ; 0,019]	< LOQ	0,014	0,018	0,025	0,035	0,040	0,066
Âge (ans)										
<=24	31	0,013	[0,011 ; 0,014]	< LOQ	< LOQ	0,013	0,016	0,018	0,019	0,023
25-29	72	0,016	[0,015 ; 0,018]	< LOQ	0,013	0,016	0,022	0,028	0,038	0,050
30-34	69	0,020	[0,018 ; 0,022]	< LOQ	0,016	0,020	0,027	0,035	0,039	0,061
>=35	35	0,026	[0,023 ; 0,030]	0,017	0,020	0,025	0,030	0,044	0,048	0,066

Distribution des concentrations sériques de PCB 156 (ng/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	19,5	[17,8 ; 21,2]	8,62	13,3	19,9	30,2	42,5	50,5	89,7
Âge (ans)										
<=24	31	10,1	[8,28 ; 12,1]	4,89	6,95	10,4	14,9	18,2	19,2	27,7
25-29	72	16,0	[14,1 ; 18,1]	8,14	11,1	15,7	22,9	32,2	43,8	50,6
30-34	69	23,7	[20,9 ; 26,4]	13,3	19,6	25,1	32,0	39,7	46,2	62,9
>=35	35	34,8	[29,4 ; 41,0]	16,8	25,6	34,8	47,4	68,2	73,8	89,7

Distribution des concentrations sériques de PCB 156 (ng/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	1,98	[1,83 ; 2,16]	0,930	1,36	2,01	3,04	4,24	5,02	8,51
Âge (ans)										
<=24	31	1,10	[0,91 ; 1,31]	0,607	0,830	1,18	1,52	1,86	1,90	3,54
25-29	72	1,64	[1,46 ; 1,84]	0,929	1,15	1,60	2,32	3,01	4,24	5,92
30-34	69	2,37	[2,12 ; 2,61]	1,55	1,89	2,41	3,10	3,89	4,36	5,22
>=35	35	3,46	[2,95 ; 4,15]	1,87	2,76	3,21	4,72	6,54	7,41	8,51

Distribution des concentrations sériques de PCB 157 (ng/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	189	3,10	[2,83 ; 3,39]	1,31	2,06	3,18	4,98	6,60	8,37	16,7
Âge (ans)										
<=24	29	1,60	[1,33 ; 1,93]	0,88	1,01	1,72	2,28	2,76	3,03	4,15
25-29	65	2,64	[2,27 ; 3,05]	1,30	1,86	2,68	3,73	5,74	6,22	9,39
30-34	63	3,69	[3,23 ; 4,11]	1,93	2,86	3,80	5,08	6,19	6,73	9,09
>=35	32	5,61	[4,70 ; 6,70]	2,83	3,88	5,19	7,73	10,5	14,2	16,75

Distribution des concentrations sériques de PCB 157 (ng/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	189	0,319	[0,293 ; 0,347]	0,146	0,216	0,310	0,482	0,664	0,776	1,49
Âge (ans)										
<=24	29	0,178	[0,152 ; 0,208]	0,111	0,142	0,188	0,238	0,264	0,284	0,530
25-29	65	0,271	[0,238 ; 0,308]	0,145	0,177	0,275	0,350	0,548	0,703	1,05
30-34	63	0,372	[0,333 ; 0,410]	0,195	0,301	0,398	0,481	0,619	0,715	0,757
>=35	32	0,563	[0,479 ; 0,671]	0,308	0,410	0,516	0,701	1,17	1,34	1,49

Distribution des concentrations sériques de PCB 167 (ng/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	5,92	[5,44 ; 6,38]	2,79	4,11	5,99	8,70	12,6	16,1	23,2
Âge (ans)										
<=24	31	3,38	[2,92 ; 3,95]	1,74	2,61	3,62	4,52	5,53	5,9	9,11
25-29	72	5,05	[4,45 ; 5,65]	2,80	3,66	5,03	7,03	9,30	11,8	17,37
30-34	69	6,96	[6,27 ; 7,70]	3,98	5,44	7,33	8,78	11,6	14,8	18,6
>=35	35	9,93	[8,39 ; 11,7]	5,48	7,00	10,0	15,5	17,4	19,5	23,2

Distribution des concentrations sériques de PCB 167 (ng/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	0,602	[0,564 ; 0,646]	0,321	0,414	0,609	0,837	1,18	1,54	2,24
Âge (ans)										
<=24	31	0,367	[0,318 ; 0,425]	0,224	0,304	0,375	0,442	0,541	0,606	1,16
25-29	72	0,512	[0,459 ; 0,572]	0,313	0,398	0,486	0,684	0,965	1,153	2,05
30-34	69	0,698	[0,625 ; 0,772]	0,413	0,568	0,709	0,900	1,18	1,335	2,02
>=35	35	0,982	[0,849 ; 1,13]	0,607	0,723	0,960	1,44	1,89	1,99	2,24

Distribution des concentrations sériques de PCB 52 (ng/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	50	1,29	[1,16 ; 1,43]	0,828	0,953	1,33	1,55	1,85	2,64	4,39
Âge (ans)										
<=24	10	1,17	[0,941 ; 1,42]	0,767	0,989	1,28	1,50	1,54	1,57	1,59
25-29	14	1,34	[1,17 ; 1,52]	0,927	1,07	1,40	1,67	1,75	1,82	1,91
30-34	15	1,24	[0,999 ; 1,61]	0,780	0,940	1,26	1,43	1,65	2,52	4,39
>=35	11	1,44	[1,08 ; 1,93]	0,834	0,948	1,36	2,09	2,88	2,97	3,05

Distribution des concentrations sériques de PCB 52 (ng/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	50	0,136	[0,122 ; 0,152]	0,086	0,104	0,131	0,165	0,205	0,269	0,456
Âge (ans)										
<=24	10	0,137	[0,111 ; 0,160]	0,112	0,125	0,138	0,163	0,175	0,188	0,202
25-29	14	0,135	[0,114 ; 0,158]	0,089	0,106	0,141	0,167	0,202	0,205	0,207
30-34	15	0,129	[0,106 ; 0,164]	0,086	0,097	0,122	0,148	0,169	0,259	0,456
>=35	11	0,150	[0,112 ; 0,204]	0,086	0,111	0,130	0,213	0,289	0,324	0,360

Distribution des concentrations sériques de PCB 101 (ng/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	206	1,99	[1,85 ; 2,15]	1,08	1,30	1,93	2,63	3,62	5,66	16,3
Âge (ans)										
<=24	31	1,77	[1,49 ; 2,18]	1,01	1,19	1,75	2,26	3,17	5,31	5,68
25-29	72	1,90	[1,70 ; 2,13]	1,13	1,33	1,92	2,60	3,35	3,84	8,95
30-34	67	1,98	[1,77 ; 2,22]	1,09	1,34	1,91	2,51	3,53	4,26	9,19
>=35	35	2,54	[2,03 ; 3,13]	1,12	1,69	2,32	3,42	6,95	8,03	16,3

Distribution des concentrations sériques de PCB 101 (ng/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	206	0,202	[0,188 ; 0,218]	0,109	0,134	0,199	0,268	0,409	0,646	1,52
Âge (ans)										
<=24	31	0,193	[0,160 ; 0,232]	0,114	0,131	0,177	0,237	0,385	0,538	0,819
25-29	72	0,192	[0,172 ; 0,216]	0,110	0,127	0,204	0,268	0,341	0,389	1,096
30-34	67	0,196	[0,174 ; 0,224]	0,106	0,137	0,179	0,263	0,376	0,619	0,956
>=35	35	0,254	[0,201 ; 0,323]	0,115	0,154	0,227	0,333	0,650	0,959	1,52

Distribution des concentrations sériques de PCB 138 (ng/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	109	[101; 118]	49,6	73,1	113	167	230	285	319
Âge (ans)										
<=24	31	61,6	[52,8 ; 71,7]	38,5	49,2	65,8	78,6	93,4	104	181
25-29	72	94,4	[85,1 ; 104]	47,5	68,7	98,4	129	172	183	227
30-34	69	130	[115 ; 147]	68,5	101	138	178	235	265	319
>=35	35	177	[150 ; 207]	86,3	124	198	260	309	312	314

Distribution des concentrations sériques de PCB 138 (ng/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	11,1	[10,3 ; 11,9]	5,61	7,54	11,1	15,6	22,8	27,3	43,4
Âge (ans)										
<=24	31	6,71	[5,79 ; 7,74]	4,07	5,63	6,95	8,08	9,88	10,1	23,0
25-29	72	9,60	[8,75 ; 10,5]	5,66	7,27	9,61	12,9	15,5	19,6	23,6
30-34	69	13,0	[11,5 ; 14,5]	6,16	10,1	14,2	18,0	22,8	24,6	31,8
>=35	35	17,7	[15,0 ; 20,7]	10,1	13,3	17,4	26,2	31,3	38,1	43,4

Distribution des concentrations sériques de PCB 153 (ng/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	211	[193 ; 228]	93,9	138	221	332	437	517	770
Âge (ans)										
<=24	31	109	[912 ; 127]	65,0	79,1	116	150	162	198	360
25-29	72	177	[158 ; 198]	93,6	125	188	245	337	405	445
30-34	69	259	[231 ; 290]	135	220	276	342	434	511	643
>=35	35	361	[306 ; 424]	195	272	378	509	614	677	770

Distribution des concentrations sériques de PCB 153 (ng/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	21,4	[19,8 ; 23,1]	10,4	14,0	21,6	31,4	44,0	54,0	95,2
Âge (ans)										
<=24	31	11,9	[10,2 ; 13,8]	7,10	8,72	11,8	15,4	17,4	20,4	45,9
25-29	72	17,9	[16,1 ; 19,9]	10,7	12,6	17,9	24,7	30,9	37,3	54,2
30-34	69	26,0	[23,2 ; 28,8]	14,9	20,4	27,9	34,6	42,0	45,3	69,7
>=35	35	35,8	[30,8 ; 41,7]	22,0	27,7	36,7	51,4	62,2	64,3	95,2

Distribution des concentrations sériques de PCB 180 (ng/L)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	154	[140 ; 170]	57,6	98,0	166	257	362	414	835
Âge (ans)										
<=24	31	67,8	[55,4 ; 81,6]	35,7	45,3	72,1	95,6	105	119	327
25-29	72	120	[105 ; 136]	60,1	80,5	122	164	254	333	370
30-34	69	203	[181 ; 226]	120	171	217	261	362	400	444
>=35	35	315	[265 ; 368]	163	239	321	408	570	662	835

Distribution des concentrations sériques de PCB 180 (ng/g de lipides)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	208	15,7	[14,2 ; 17,1]	6,18	9,89	16,1	25,5	36,5	42,7	114,2
Âge (ans)										
<=24	31	7,37	[6,16 ; 8,87]	4,00	5,51	7,60	9,37	11,9	12,7	41,7
25-29	72	12,2	[10,9 ; 13,6]	6,37	8,62	12,1	15,8	24,0	28,8	45,1
30-34	69	20,4	[18,5 ; 22,4]	12,6	17,5	20,9	26,9	32,6	36,9	47,8
>=35	35	31,1	[26,9 ; 36,2]	18,4	24,9	32,2	41,4	49,6	57,7	114

Annexe 10 : Conversion des résultats de dosage des PCDD/F et PCB-DL

1. Conversion des résultats de dosages dans le lait maternel

	Facteur de conversion sérum / lait maternel (Mannetje et al., 2012)	Étude InVS/Careps, 2000			Étude pilote Elfe, 2013		
		en pg/g lip lait maternel	en pg/g lip conversion sérum	en pg-TEQ ₉₈ /g lip (sérum)	en pg/g lip lait maternel	en pg/g lip conversion sérum	en pg-TEQ ₉₈ /g lip (sérum)
PCDD							
2,3,7,8-TCDD	1,32	1,62	2,14	2,14	0,80	1,06	1,06
1,2,3,7,8-PeCDD	1,37	6,06	8,30	8,30	3,28	4,49	4,49
1,2,3,4,7,8-HxCDD	1,16	2,96	3,43	0,34	1,53	1,77	0,18
1,2,3,6,7,8-HxCDD	1,30	19,06	24,78	2,48	11,80	15,34	1,53
1,2,3,7,8,9-HxCDD	1,34	3,82	5,12	0,51	1,88	2,52	0,25
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	2,72	23,17	63,02	0,63	12,08	32,86	0,33
OCDD	5,52	93,18	514,35	0,05	62,93	347,37	0,03
ΣPCDD				14,46			7,88
PCDF							
2,3,7,8-TCDF	1,03	0,00	0,00	0,00	0,47	0,48	0,05
1,2,3,7,8-PeCDF	1,14	0,00	0,00	0,00	0,23	0,26	0,01
2,3,4,7,8-PeCDF	1,10	13,80	15,18	7,59	8,71	9,58	4,79
1,2,3,4,7,8-HxCDF	1,29	3,72	4,80	0,48	2,05	2,64	0,26
1,2,3,6,7,8-HxCDF	1,34	3,42	4,58	0,46	2,32	3,11	0,31
1,2,3,7,8,9-HxCDF	2,83	1,68	4,75	0,48		0,00	0,00
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1,22	0,00	0,00	0,00	1,02	1,24	0,12
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2,14	2,71	5,80	0,06	1,53	3,27	0,03
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	2,89	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
OCDF	1,88	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
ΣPCDF				9,06			5,58
ΣPCDD/F	1,3			23,52			13,46
PCB non ortho							
PCB 77	1,00	-	-	-		0,00	0,00
PCB 81	1,00	-	-	-	3,00	3,00	0,00
PCB 126	0,98	-	-	-	60,00	58,80	5,88
PCB 169	1,45	-	-	-	30,00	20,69	0,21
PCB mono ortho							
PCB 105	0,80	-	-	-	3190,00	2552,00	0,26
PCB 114	0,88	-	-	-	790,00	695,20	0,35
PCB 118	0,86	-	-	-	14170,00	12186,20	1,22
PCB 123	0,88	-	-	-	160,00	140,80	0,01
PCB 156	0,91	-	-	-	6360,00	5787,60	2,89
PCB 157	1,05	-	-	-	1030,00	1081,50	0,54
PCB 167	1,12	-	-	-	1650,00	1848,00	0,02
PCB 189	1,47	-	-	-	580,00	852,60	0,09
ΣPCB-DL	0,9						11,46
ΣPCDD/F + PCB-DL							24,92

2. Conversion des résultats de dosage dans le sang du cordon

Pour les PCDD/F + PCB-DL : facteur de conversion sang du cordon / sérum = 0,58 (Needham et al., 2011).

3. Conversion des unités de mesure

- $(\Sigma\text{PCDD/F}) \text{ pg-TEQ}_{98}/\text{g lipides} = (\Sigma\text{PCDD/F}) \text{ pg-TEQ}_{2005}/\text{g lipides} / 0,85$ (Wittsiepe et al., 2007)
- $(\Sigma\text{PCDD/F} + \text{PCB-DL}) \text{ pg-TEQ}_{98}/\text{g lipides} = (\Sigma\text{PCDD/F} + \text{PCB-DL}) \text{ pg-TEQ}_{2005}/\text{g lipides} / 0,74$ (Hong et al., 2009)
- $(\Sigma\text{PCDD/F} + \text{PCB-DL}) \text{ pg-TEQ}_{98}/\text{g lipides} = 0,71 * (\Sigma\text{PCDD/F} + \text{PCB-DL}) \text{ CALUX-TEQ}$ (Koppen et al., 2001)

Étude	Somme congénères	en pg-TEQ ₂₀₀₅ /g lip	en pg-TEQ ₉₈ /g lip
Anses/InVS, 2001	PCDD/F	8,3	9,76
	PCDD/F + PCB-DL	13	17,6

Étude	Somme congénères	en CALUX-TEQ	en pg-TEQ ₉₈ /g lip
Pederson et al., 2010	PCDD/F + PCB-DL	37	26,3
Vafeiadi et al., 2013	PCDD/F + PCB-DL	52,3	37,1
Foster et al., 2005	PCDD/F + PCB-DL	0,34	0,24

Étude	Matrice	Somme congénères	Matrice de dosage		Conversion sérum
			pg-CALUX/g lip	pg-TEQ ₉₈ /g lip	pg-TEQ ₉₈ /g lip
Croes et al., 2012	Lait maternel	PCDD/F	10,40	7,38	9,60
		PCB-DL	1,73	1,23	1,11
Koppen et al., 2009	Sang du cordon	PCDD/F + PCB-DL	22,00	15,62	26,93

Annexe 11 : Conversion des résultats de dosage des PCB-NDL

1. Conversion des résultats de dosages dans le lait maternel

	Facteur de conversion sérum / lait maternel (Mannetje et al., 2012)	Étude pilote Elfe, 2013	
		en pg/g lip lait maternel	en pg/g lip conversion sérum
PCB 138	0,80	34,61	27,69
PCB 153	0,82	72,04	59,07
PCB 180	1,13	40,86	46,17
PCB totaux*			226

* $(\Sigma \text{PCB } 138, 153, 180) \times 1,7$

2. Conversion des résultats de dosage dans le sang du cordon

	Facteur de conversion PCB sérum / sang cordon (Covaci et al., 2002)	Facteur de conversion lipides sérum / sang cordon (Needham et al., 2011)	Étude Pelagie, 2013		Koppen, 2009	
			en pg/g lip sang cordon	en pg/g lip conversion sérum	en pg/g lip sang cordon	en pg/g lip conversion sérum
PCB 138	0,255	0,34	17,6	23,47	21,3	28,4
PCB 153	0,257		30,2	39,95	37,7	49,9
PCB 180	0,239		19,7	28,03	26,0	37,0
PCB totaux*				155		196

* $(\Sigma \text{PCB } 138, 153, 180) \times 1,7$

Annexe 12 : Distributions détaillées de l'imprégnation par les RFB chez les femmes enceintes ayant fait l'objet d'un dosage

Distribution des concentrations sériques de tetra-BDE 47 (ng/L) (résultats non pondérés)

BDE 47	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	2,336	[2,11 ; 2,59]	0,86	1,31	2,06	3,74	7,51	12,2	53,8
Âge (ans) ⁸⁸										
<=24	33	2,394	[1,79 ; 3,12]	0,92	1,47	2,55	3,64	5,59	11,2	17,6
25-29	105	2,216	[1,85 ; 2,65]	0,81	1,23	1,81	3,52	7,94	14,7	53,8
30-34	91	2,187	[1,87 ; 2,55]	0,90	1,32	2,12	3,06	5,04	8,7	22,8
>=35	47	2,966	[2,23 ; 3,96]	0,87	1,28	2,88	4,76	11,5	14,5	42,2

Distribution des concentrations sériques de tetra-BDE 47 (ng/g de lipides) (résultats non pondérés)

BDE 47	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	0,239	[0,216 ; 0,264]	0,091	0,130	0,211	0,364	0,733	1,23	5,37
Âge (ans)										
<=24	33	0,251	[0,192 ; 0,329]	0,100	0,168	0,247	0,375	0,615	1,04	2,00
25-29	105	0,233	[0,194 ; 0,275]	0,084	0,127	0,195	0,351	0,777	1,33	5,37
30-34	91	0,221	[0,192 ; 0,253]	0,098	0,132	0,194	0,324	0,630	0,78	2,29
>=35	47	0,291	[0,218 ; 0,387]	0,090	0,143	0,266	0,493	1,09	1,42	4,16

Distribution des concentrations sériques de penta-BDE 99 (ng/L) (résultats non pondérés)

BDE 99	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	*	[NA ; NA]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,888	1,75	2,99	21,3
Âge (ans)										
<=24	33	*	[NA ; NA]	<LOQ	<LOQ	0,688	1,08	1,52	2,29	2,95
25-29	105	*	[NA ; NA]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,849	1,90	4,38	21,3
30-34	91	*	[NA ; NA]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,741	1,34	1,71	5,76
>=35	47	*	[NA ; NA]	<LOQ	<LOQ	0,746	1,14	2,76	5,02	10,2

Distribution des concentrations sériques de penta-BDE 99 (ng/g de lipides) (résultats non pondérés)

BDE 99	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	*	[NA ; NA]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,091	0,181	0,322	3,36
Âge (ans)										
<=24	33	*	[NA ; NA]	<LOQ	<LOQ	0,072	0,096	0,177	0,216	0,334
25-29	105	*	[NA ; NA]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,089	0,222	0,507	3,36
30-34	91	*	[NA ; NA]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,075	0,132	0,183	0,491
>=35	47	*	[NA ; NA]	<LOQ	<LOQ	0,069	0,111	0,262	0,511	0,939

Distribution des concentrations sériques de penta-BDE 100 (ng/L) (résultats non pondérés)

BDE 100	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	0,768	[0,701 ; 0,841]	<LOQ	<LOQ	0,74	1,11	2,23	3,45	8,08
Âge (ans)										
<=24	33	0,84	[0,652 ; 1,052]	<LOQ	0,568	0,819	1,16	2,14	2,55	3,75
25-29	105	0,728	[0,623 ; 0,848]	<LOQ	<LOQ	0,651	1,10	2,14	4,20	8,08
30-34	91	0,701	[0,606 ; 0,805]	<LOQ	<LOQ	0,746	0,99	1,40	1,83	6,09
>=35	47	0,97	[0,747 ; 1,25]	<LOQ	0,495	0,920	1,79	3,23	4,14	5,87

⁸⁸ Compte tenu de l'absence d'information relative à l'âge pour un des sujets ayant fait l'objet d'un dosage des PFC, les résultats par classe d'âges sont disponibles pour 276 sujets.

Distribution des concentrations sériques de penta-BDE 100 (ng/g de lipides) (résultats non pondérés)

BDE 100	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	0,079	[0,072 ; 0,086]	<LOQ	<LOQ	0,073	0,116	0,228	0,327	1,10
Âge (ans)										
<=24	33	0,088	[0,071 ; 0,11]	<LOQ	0,056	0,085	0,126	0,232	0,27	0,341
25-29	105	0,076	[0,065 ; 0,088]	<LOQ	<LOQ	0,073	0,105	0,225	0,394	1,10
30-34	91	0,071	[0,062 ; 0,080]	<LOQ	<LOQ	0,067	0,103	0,172	0,19	0,612
>=35	47	0,096	[0,073 ; 0,122]	<LOQ	0,05	0,085	0,165	0,308	0,406	0,579

Distribution des concentrations sériques de hexa-BDE 153 (ng/L) (résultats non pondérés)

BDE 153	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	4,74	[4,43 ; 5,08]	2,51	3,45	4,51	6,38	9,27	12,3	142
Âge (ans)										
<=24	33	4,42	[3,63 ; 5,35]	2,29	3,06	4,47	7,11	9,45	11,4	12,5
25-29	105	4,47	[4,05 ; 4,93]	2,61	3,42	4,18	5,66	7,50	11,2	34,9
30-34	91	4,59	[4,09 ; 5,07]	2,36	3,42	4,43	6,81	8,29	10,9	13,8
>=35	47	6,11	[5,06 ; 7,55]	3,26	3,78	5,16	8,42	12,5	17,5	142

Distribution des concentrations sériques de hexa-BDE 153 (ng/g de lipides) (résultats non pondérés)

BDE 153	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	0,485	[0,456 ; 0,517]	0,287	0,361	0,461	0,643	0,878	1,13	18,3
Âge (ans)										
<=24	33	0,467	[0,381 ; 0,552]	0,227	0,328	0,477	0,721	0,966	1,10	1,10
25-29	105	0,467	[0,427 ; 0,511]	0,292	0,361	0,453	0,588	0,713	1,15	2,16
30-34	91	0,462	[0,421 ; 0,506]	0,277	0,363	0,452	0,591	0,824	0,940	1,60
>=35	47	0,601	[0,497 ; 0,748]	0,316	0,364	0,522	0,82	1,19	1,53	18,3

Distribution des concentrations sériques de deca-BDE 209 (ng/L) (résultats non pondérés)

BDE 209	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	14,3	[13,5 ; 15,2]	<LOQ	10,2	14,1	19,3	26,1	32,6	172
Âge (ans)										
<=24	33	14,4	[11,6 ; 17,2]	8,50	10,2	14,1	18,8	30,6	36,9	43,1
25-29	105	14,5	[13,1 ; 16,2]	<LOQ	10,3	14,3	19,7	26,3	33,4	172
30-34	91	14,1	[12,8 ; 15,7]	<LOQ	9,64	13,8	19,4	27,4	30,3	92,8
>=35	47	13,9	[12,5 ; 15,5]	8,91	10,3	12,8	17,7	22,7	26,2	33,9

Distribution des concentrations sériques de deca-BDE 209 (ng/g de lipides) (résultats non pondérés)

BDE 209	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	1,46	[1,38 ; 1,55]	<LOQ	1,07	1,44	1,97	2,74	3,41	14,9
Âge (ans)										
<=24	33	1,51	[1,22 ; 1,83]	0,864	1,17	1,48	2,09	3,03	3,49	5,22
25-29	105	1,51	[1,35 ; 1,69]	<LOQ	1,08	1,50	2,05	2,98	3,70	14,9
30-34	91	1,42	[1,28 ; 1,58]	<LOQ	1,01	1,37	1,86	2,66	3,27	9,26
>=35	47	1,37	[1,22 ; 1,53]	0,883	1,06	1,39	1,74	2,26	2,67	3,42

Annexe 13 : Distributions détaillées de l'imprégnation par les PFC chez les femmes enceintes ayant fait l'objet d'un dosage

Distribution des concentrations sériques de PFOA (µg/L) (résultats non pondérés)

PFOA	n	MG	IC95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	1,49	[1,39 ; 1,59]	0,69	1,07	1,51	2,14	2,89	3,70	13,59
Classe d'âges (ans) ⁸⁹										
<=24	33	1,52	[1,28 ; 1,82]	0,76	1,08	1,54	2,14	2,80	3,77	4,53
25-29	105	1,49	[1,34 ; 1,65]	0,69	1,03	1,45	2,11	2,88	3,47	13,59
30-34	91	1,41	[1,23 ; 1,63]	0,66	1,02	1,46	2,15	2,83	3,85	10,15
>=35	47	1,64	[1,44 ; 1,85]	1,07	1,22	1,57	2,12	2,73	3,48	4,17

Distribution des concentrations sériques de PFOA (µg/g de lipides) (résultats non pondérés)

PFOA	n	MG	IC95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	0,15	[0,14 ; 0,16]	0,07	0,11	0,15	0,22	0,30	0,36	1,21
Classe d'âges (ans)										
<=24	33	0,16	[0,13 ; 0,19]	0,09	0,12	0,17	0,22	0,31	0,36	0,48
25-29	105	0,16	[0,14 ; 0,17]	0,08	0,11	0,16	0,22	0,30	0,35	1,21
30-34	91	0,14	[0,12 ; 0,16]	0,06	0,10	0,15	0,21	0,31	0,36	0,89
>=35	47	0,16	[0,14 ; 0,18]	0,09	0,12	0,16	0,22	0,28	0,37	0,41

Distribution des concentrations sériques de PFNA (µg/L) (résultats non pondérés)

PFNA	n	MG	IC95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	0,52	[0,49 ; 0,55]	0,30	0,39	0,48	0,65	0,98	1,34	5,57
Classe d'âges (ans)										
<=24	33	0,47	[0,40 ; 0,56]	0,25	0,36	0,49	0,63	0,81	1,07	1,23
25-29	105	0,52	[0,47 ; 0,57]	0,29	0,37	0,47	0,60	1,15	1,60	5,57
30-34	91	0,51	[0,46 ; 0,57]	0,31	0,38	0,47	0,64	0,88	1,36	3,32
>=35	47	0,58	[0,53 ; 0,65]	0,39	0,44	0,55	0,72	0,90	1,10	1,99

Distribution des concentrations sériques de PFNA (µg/g de lipides) (résultats non pondérés)

PFNA	n	MG	IC95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	0,05	[0,05 ; 0,06]	0,03	0,04	0,05	0,07	0,10	0,13	0,50
Classe d'âges (ans)										
<=24	33	0,05	[0,04 ; 0,06]	0,03	0,04	0,05	0,07	0,09	0,10	0,13
25-29	105	0,05	[0,05 ; 0,06]	0,03	0,04	0,05	0,07	0,12	0,15	0,50
30-34	91	0,05	[0,05 ; 0,06]	0,03	0,04	0,05	0,07	0,09	0,12	0,30
>=35	47	0,06	[0,05 ; 0,06]	0,04	0,04	0,05	0,07	0,09	0,10	0,26

Distribution des concentrations sériques de PFDA (µg/L) (résultats non pondérés)

PFDA	n	MG	IC95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	0,26	[0,24 ; 0,28]	< LOQ	< LOQ	0,25	0,34	0,56	0,76	3,10
Classe d'âges (ans)										
<=24	33	0,25	[0,21 ; 0,31]	< LOQ	< LOQ	0,24	0,31	0,54	0,66	1,53
25-29	105	0,26	[0,23 ; 0,30]	< LOQ	< LOQ	0,24	0,32	0,63	0,94	3,10
30-34	91	0,25	[0,22 ; 0,28]	< LOQ	< LOQ	0,25	0,34	0,44	0,62	1,62
>=35	47	0,28	[0,24 ; 0,32]	< LOQ	0,22	0,28	0,35	0,54	0,62	0,96

⁸⁹ Compte tenu de l'absence d'information relative à l'âge pour un des sujets ayant fait l'objet d'un dosage des PFC, les résultats par classe d'âges sont disponibles pour 276 sujets.

Distribution des concentrations sériques de PFDA (µg/g de lipides) (résultats non pondérés)

PFDA	n	MG	IC95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	0,03	[0,03 ; 0,03]	<LOQ	<LOQ	0,03	0,04	0,06	0,08	0,28
Classe d'âges (ans)										
<=24	33	0,03	[0,02 ; 0,03]	<LOQ	<LOQ	0,03	0,03	0,05	0,07	0,21
25-29	105	0,03	[0,04 ; 0,03]	<LOQ	<LOQ	0,03	0,04	0,07	0,09	0,28
30-34	91	0,03	[0,02 ; 0,03]	<LOQ	<LOQ	0,03	0,04	0,05	0,07	0,14
>=35	47	0,03	[0,02 ; 0,03]	<LOQ	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,13

Distribution des concentrations sériques de PFHxS (µg/L) (résultats non pondérés)

PFHxS	n	MG	IC95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	0,74	[0,68 ; 0,79]	0,34	0,49	0,73	1,05	1,52	2,10	7,26
Classe d'âges (ans)										
<=24	33	0,63	[0,54 ; 0,74]	0,36	0,49	0,67	0,83	1,01	1,42	1,54
25-29	105	0,73	[0,65 ; 0,82]	0,36	0,47	0,71	1,11	1,45	2,05	3,32
30-34	91	0,73	[0,63 ; 0,86]	0,31	0,47	0,73	1,09	1,80	2,17	7,26
>=35	47	0,87	[0,74 ; 1,02]	0,46	0,62	0,82	1,06	1,77	2,32	4,76

Distribution des concentrations sériques de PFHxS (µg/g de lipides) (résultats non pondérés)

PFHxS	n	MG	IC95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	0,08	[0,07 ; 0,08]	0,03	0,05	0,07	0,11	0,17	0,24	0,64
Classe d'âges (ans)										
<=24	33	0,07	[0,06 ; 0,08]	0,04	0,05	0,07	0,09	0,13	0,14	0,17
25-29	105	0,08	[0,07 ; 0,09]	0,04	0,05	0,07	0,11	0,17	0,25	0,43
30-34	91	0,07	[0,06 ; 0,09]	0,03	0,05	0,07	0,10	0,17	0,23	0,64
>=35	47	0,09	[0,07 ; 0,10]	0,04	0,05	0,09	0,12	0,17	0,26	0,49

Distribution des concentrations sériques de PFOS (µg/L) (résultats non pondérés)

PFOS	n	MG	IC95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	3,07	[2,87 ; 3,27]	1,50	2,12	2,96	4,32	6,34	7,85	22,49
Classe d'âges (ans)										
<=24	33	2,59	[2,10 ; 3,23]	1,19	1,60	2,38	4,06	4,46	5,15	21,87
25-29	105	2,98	[2,70 ; 3,30]	1,48	2,06	2,93	4,02	6,01	7,16	16,66
30-34	91	2,97	[2,63 ; 3,34]	1,55	2,19	2,89	4,25	6,11	7,58	22,49
>=35	47	4,07	[3,42 ; 4,81]	2,04	2,76	3,86	5,55	8,50	9,66	21,01

Distribution des concentrations sériques de PFOS (µg/g de lipides) (résultats non pondérés)

PFOS	n	MG	IC95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	Max
Total	277	0,31	[0,21 ; 0,34]	0,15	0,22	0,31	0,43	0,65	0,83	3,00
Classe d'âges (ans)										
<=24	33	0,28	[0,22 ; 0,35]	0,14	0,18	0,25	0,39	0,52	0,57	3,00
25-29	105	0,31	[0,28 ; 0,34]	0,16	0,22	0,31	0,41	0,58	0,83	1,66
30-34	91	0,30	[0,26 ; 0,34]	0,14	0,21	0,29	0,40	0,63	0,72	2,43
>=35	47	0,40	[0,34 ; 0,47]	0,21	0,26	0,37	0,62	0,79	0,92	2,78

Annexe 14 : Conversion des résultats de dosage des PFC

Conversion des résultats de dosages dans le lait maternel

	Facteur de conversion lait maternel / sérum (coefficient moyen estimé à partir des données de la littérature) Mondal D et al., 2012 Needham LL et al., 2011 Cariou R et al., 2015	Étude pilote Elfe Antignac, 2013		Kadar, 2011	
		en µg/L lait maternel	en µg/L conversion sérum	en µg/L lait maternel	en µg/L conversion sérum
PFOA	0,03	0,075	2,5	0,057	1,9
PFHxS	0,01	0,05	5,0	NC	NC
PFOS	0,01	0,079	7,9	0,074	7,4