



EBAUCHE D'ÉVALUATION DES RISQUES DES PHTALATES EN ENVIRONNEMENT INTÉRIEUR POUR DES ENFANTS ENTRE 0 ET 3 ANS

Michael NGUYEN

JEA 2016 - Amiens le 27/09/16





Introduction sur les phtalates

- Composés chimiques dérivés de l'acide phtalique
- Additifs utilisés couramment dans les matières plastiques depuis 1950
- Permet de rendre transparents, souples et flexibles
- Une production mondiale de 3 millions de tonnes par an, dont près de 100 000 tonnes pour la France
- Les phtalates sont des composés ubiquitaires de l'environnement intérieur: les poussières, l'air, les cosmétiques, la nourriture, les matériaux en plastique dont les PVC et les jouets.



Enjeu sanitaire lié aux phtalates

Les phtalates sont classés dans les perturbateurs endocriniens (PE)

« L'exposition aux phtalates en environnement intérieur représente-elle un risque sanitaire pour les enfants ? »

« Quelle est la part de chaque média (alimentation, air et poussières de l'habitat,...) dans cette exposition ? »



Les sources de phtalates

- Matières plastiques
- Cosmétiques
- Alimentation
- Médicaments
- Environnement



Les sources de phtalates

CATEGORIE DE PHTALATES	ABREVIATION	EXEMPLES D'UTILISATION
Phtalate de benzylbutyl e	BBP	Fragrances, fixatifs pour cheveux, adhésifs et colles, produits pour l'automobile, revêtement de sol en vinyle
Phtalate de dibutyle	DBP	Fragrances, déodorants, fixatifs pour cheveux, vernis à ongle, encres pour imprimante, insecticides, produits pharmaceutiques...
Phtalate de diéthyle	DEP	Fragrances, déodorants, gels et mousses pour les cheveux, shampooings, savons, fixatifs pour cheveux, vernis à ongle, lotions pour le corps
Phtalate de di-2-éthylhexyle	DEHP	Fragrances, produits flexibles en PVC (rideau de douche, tuyau d'arrosage, couche, revêtements de sols et toitures, contenant pour la nourriture, film d'emballage alimentaire, sac pour unités de sang, cathéter, tubulure pour soluté, gants, etc.)



Les sources de phtalates

CATEGORIE DE PHTALATES	ABREVIATION	EXEMPLES D'UTILISATION
Phtalate de di-isononyle	DINP	Produits flexibles en plastiques (utilisé pour remplacer le DEHP dans : les jouets, revêtements de sol, gants, produits d'emballage alimentaires, pailles à breuvage, tuyaux d'arrosage) encres, pigments, peintures, colles,...
Phtalate de di-cyclohexyle	DCHP	Laboratoires de recherche
Phtalate de di-n-octyle	DNOP	Produits flexibles à base de plastique (revêtements de sols, tuyaux d'arrosage, jouets, gants, chaussures, produits d'emballage alimentaire,...)
Phtalate de diméthyle	DMP	Déodorants



Propriétés physico-chimiques

- Peu volatils, visqueux et transparents
- Forte affinité pour les graisses et les alcools lourds
- Lipophiles et très peu solubles dans l'eau
- Volatilité est faible sauf pour le DEP, DBP et DIDP qui se retrouvent dans la phase gazeuse.

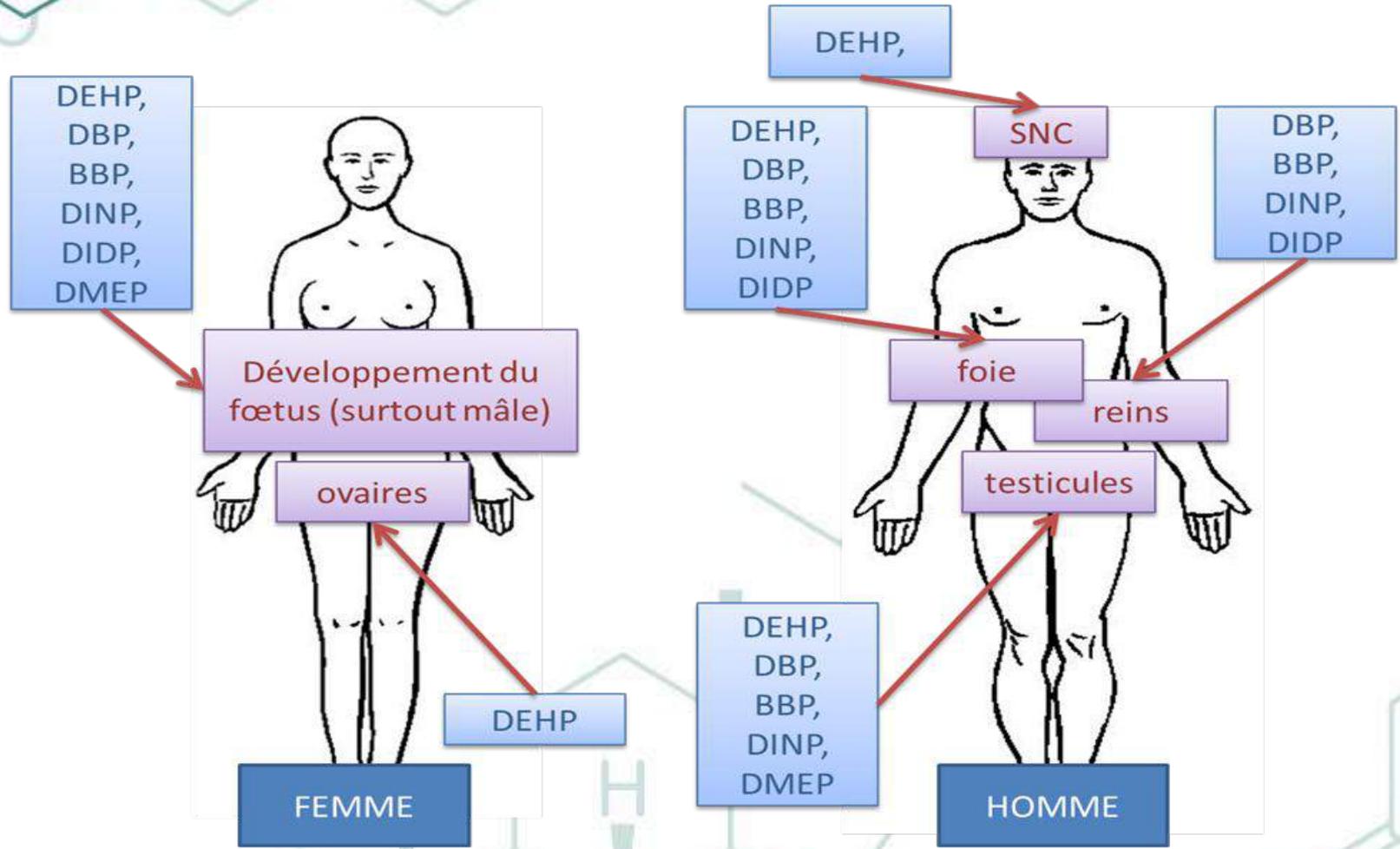


Les toxicités principales des phtalates

- Allergie et asthme
- Inflammation
- Troubles auditifs
- Troubles de la reproduction: difficulté de procréation, altération du sperme, diminution de la testostérone
- Développement de cancers hormo-dépendants
- Perturbation du développement neurologique et cognitif
- Troubles du développement du fœtus: diminution de la distance anogénitale



Les organes cibles des phtalates





Les populations sensibles

- Femmes enceintes / fœtus (sensibilité du fœtus, augmentation de la masse graisseuse)
- Nourrissons / enfant (présence au niveau du sol, objet à la bouche)
- Travailleurs dans des usines de production ou utilisation de phtalates
- Surtout la population masculine (effet anti-androgénique)

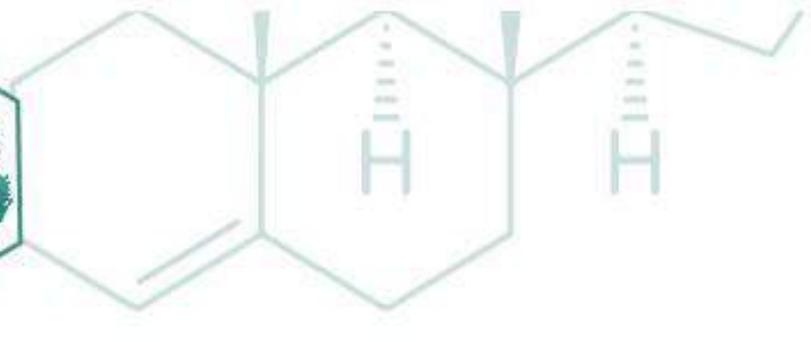


Les voies d'exposition

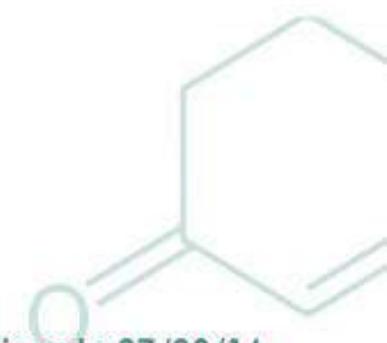
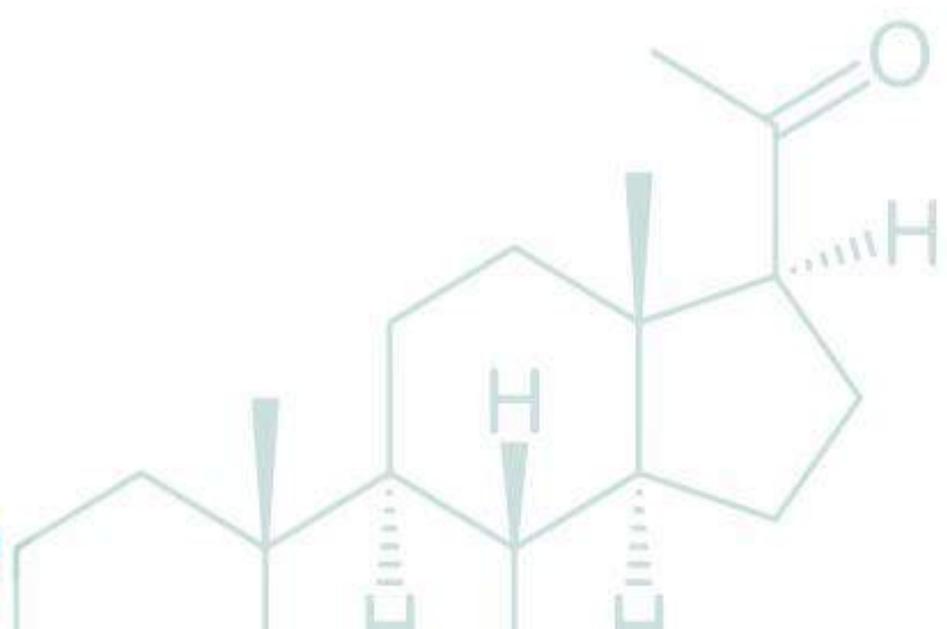
- Ingestion: aliments, jouets, lait maternel, poussière
- Inhalation: air
- Cutanée: cosmétique avec phtalates à chaîne courte
- Intraveineuse: dispositifs médicaux (hémodialysés et nouveau-nés transfusés)
- Placentaire: cordon ombilical

Les phtalates ne sont pas liés chimiquement aux matières plastiques (seulement dissous)

➔ libération facilitée par contact avec des liquides ou des graisses ou évaporation dans l'air ambiant (processus lent).



Choix du scénario





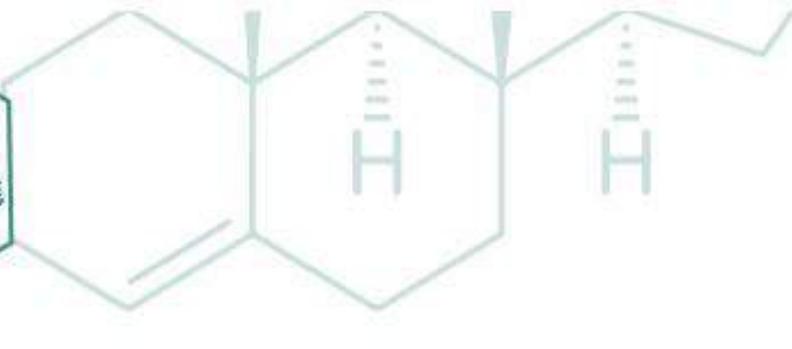
Le scénario d'exposition

- Enfant de 0 à 1 an en environnement intérieur
- Enfant de 1 à 3 ans en environnement intérieur
- Ingestion
- Inhalation

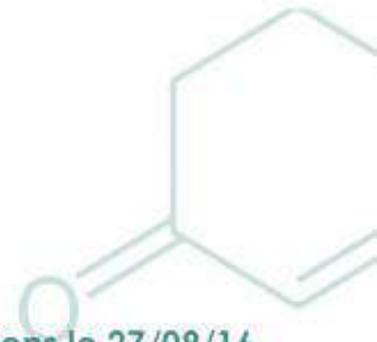
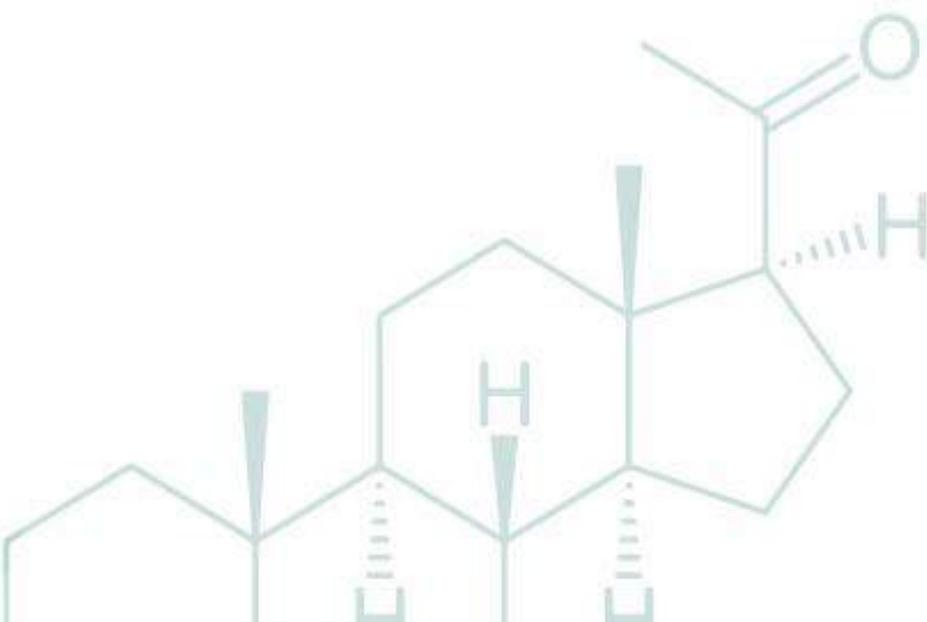
L'enfant de 0 à 1 an ingère peu de poussière du sol et se nourrit exclusivement de lait maternel

L'enfant entre 1 et 3 ans ingère de la poussière, ne se nourrit plus généralement au lait maternel et consomme des aliments.

Les scénarios d'exposition comprennent l'ingestion de lait, de nourriture, de poussière, l'inhalation d'air de l'environnement intérieur et la succion de jouets.

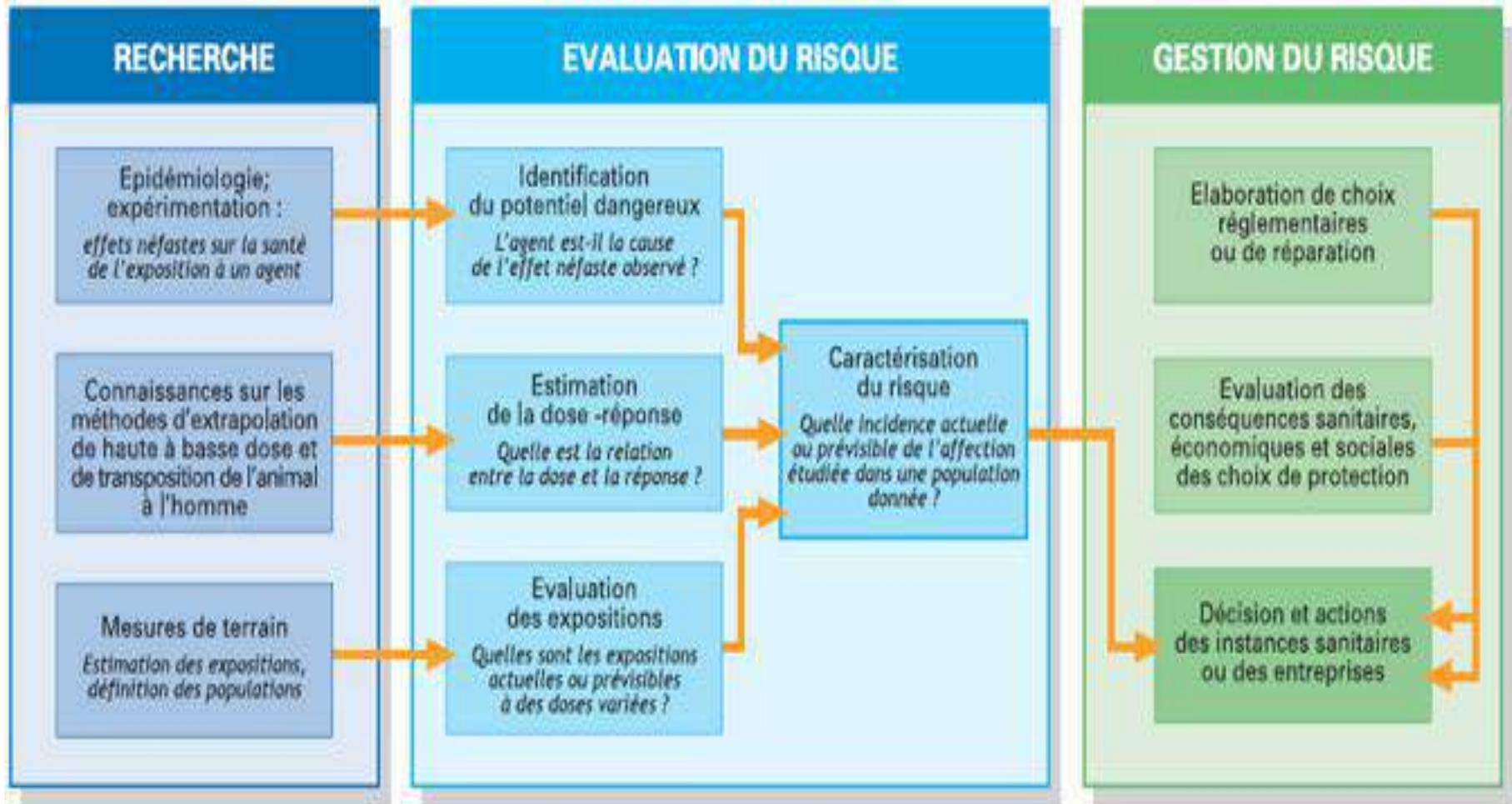


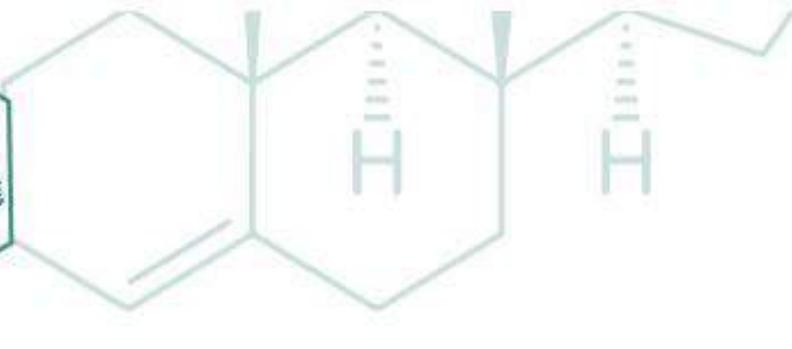
Evaluation des risques



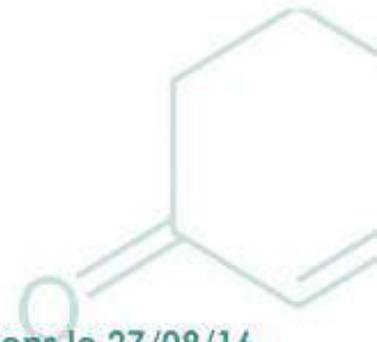
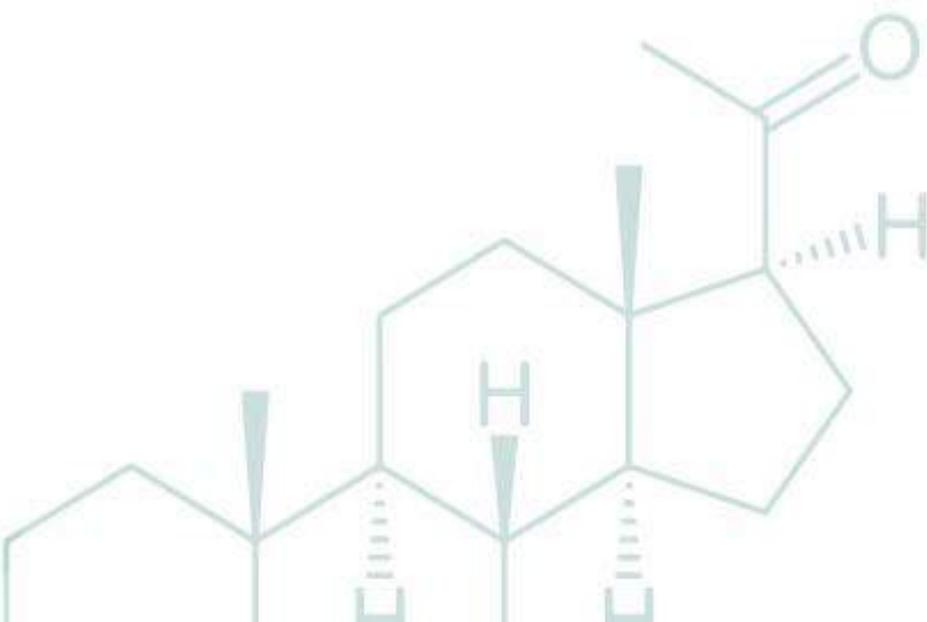


Définition de l'évaluation des risques





Identification des agents





Le choix des phtalates étudiés

Le choix des molécules va se porter sur les suivantes :
DEHP, DBP, DIDP, DINP, BBP, DMEP.

Critères: toxicité importante, connaissance dans la littérature scientifique, présence importante dans l'environnement et prise en compte de la substance dans la réglementation.

➔ Choix correspondant aux recommandations de l'ANSES et l'Institut de recherche en santé, environnement, travail (IRSET) a travers le programme ECO habitat



Evaluation des expositions

Connaissances issues de la littérature scientifique et données issues de résultats de prélèvement dans des milieux intérieurs d'études scientifiques récentes



Concentrations en phtalate par source d'exposition

- Ingestion d'aliments et de succion de jouets

Dose journalière d'exposition ($\mu\text{g}/\text{kgPC}/\text{jour}$)	BBP	DBP	DEHP	DiDP	DiNP
Aliments pour enfant	0,187	-	10	1,8	1,8
Aliments en contact avec des matières plastiques	0,83	-	-	0,5	0,5
Jouets et équipements contenant des phtalates	0,95	0,81	209	201	201

La source la plus concentrée en phtalate correspond **aux jouets et équipements pour enfant.**



Concentrations en phtalate par source d'exposition

- Ingestion de DEHP dans le lait maternel

Pays	Concentrations en $\mu\text{g}/\text{L}/\text{jour}$
Suède	0,45 – 305
Italie	1,8 – 109
Danemark	60



Concentrations en phtalate par source d'exposition

- Ingestion de phtalates dans les poussière sédimentée

Composés	DEP	DBP	BBP	DEHP	DiDP	DMP	DiNP	DMEP
Valeur moyenne ($\mu\text{g/g}$)	4,63	57,25	43,72	523,5	21,8	0,85	85,5	17,5



Concentrations en phtalate par source d'exposition

- Inhalation de phtalates dans l'air intérieur

Composés	DEP	DBP	BBP	DEHP	DiDP	DMP	DiNP	DMEP
Valeur moyenne (ng/m ³)	463,2	468,2	10,9	92,9	218,4	222,2	23,3	0



Concentrations des phtalates: synthèse

- Les phtalates sont un des composés chimiques les plus abondants dans l'environnement intérieur
- Les phtalates retrouvés en plus grande quantité dans l'alimentation sont: **DEHP, DiNP et DiDP**
- Les phtalates les plus abondants dans la phase gazeuse: **DEP, DBP, DiDP et DMP**
- Les phtalates les plus abondants dans les poussières sont: **DEHP, DiNP, DBP et BBP**



Les données d'exposition

issues du document « exposure factors handbook » « (guide des facteurs d'exposition)
De l'US-EPA (agence de protection environnementale des USA)

Données d'exposition	0 à 1 mois	1 mois à 3 mois	3 mois à 6 mois	6 mois à 1 an	1 an à 2 ans	2 ans à 3 ans
Ingestion de poussière (mg/j)	0	0	0	30	60	60
Inhalation d'air (m ³ /j)	3,6	3,8	4,1	5,4	8	9,5
Ingestion de lait maternel (ml/kg/j)	150	140	110	83	0	0
Temps passé dans le logement (heures)	22	22	22	22	22	22
Poids corporel (kg)	4,8	5,6	7,4	9,2	11,4	13,8



Le schéma des risques - ingestion

Phtalates

DEHP
35%

DiDP
32,3%

DiNP
32,3%

BBP
0,1%

DBP
0,3%

DMEP
~0%

Autres
~0%

Médias
d'exposition

Lait
maternel

Alimentation

Poussière

Jouets

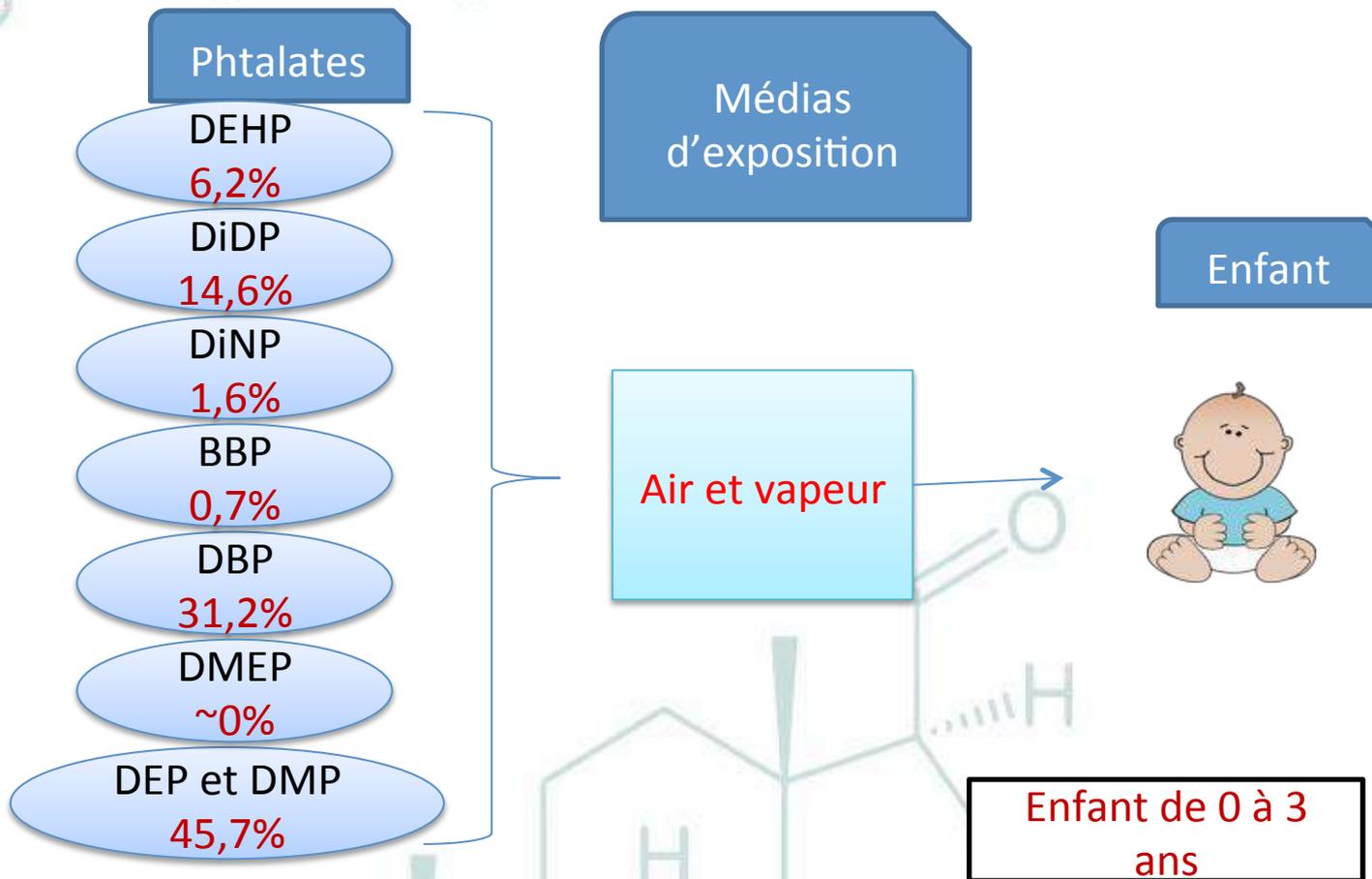
Enfant

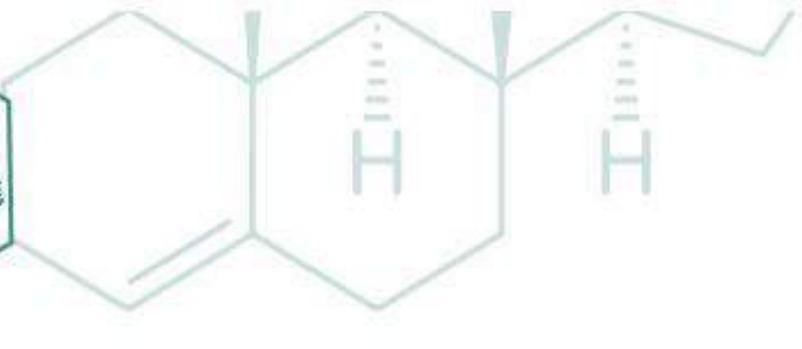


Enfant de 0 à 3 ans

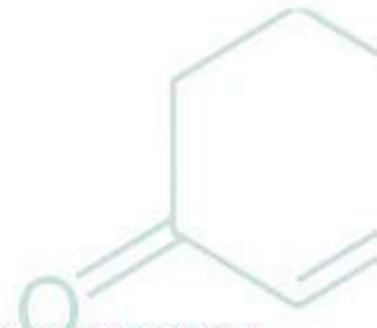
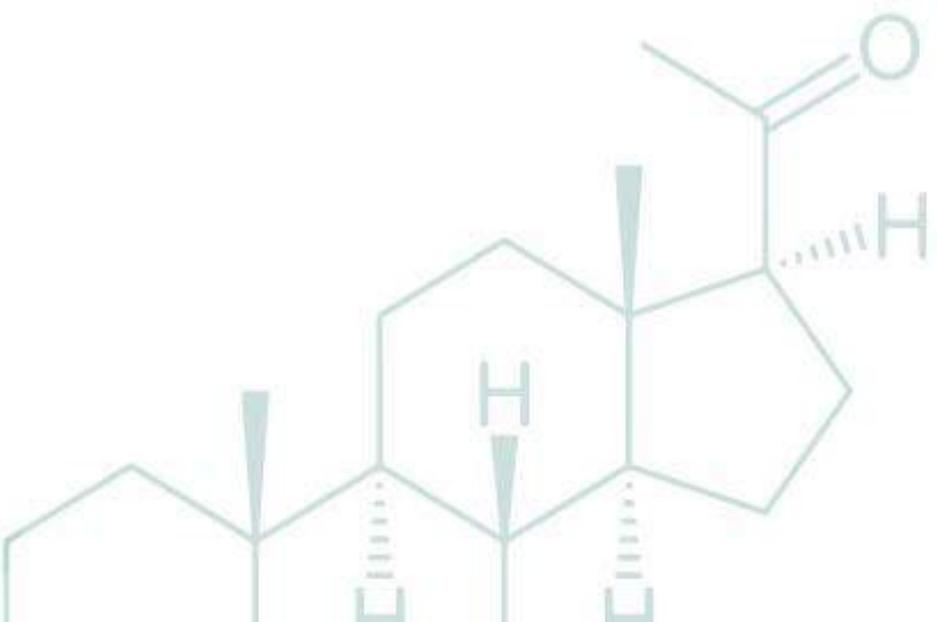


Le schéma des risques - inhalation





Relation dose réponse





Définition: valeur toxicologique de référence (VTR)

Indice caractérisant le lien entre l'exposition de l'homme à une substance toxique et l'occurrence ou la sévérité d'un effet nocif observé.

- Les VTR sont principalement établies par des **instances internationales ou nationales**.
- Elles sont construites à partir des relations dose-réponse observées, et **sont spécifiques d'un effet toxique, d'une voie (inhalation, ingestion...) et d'une durée d'exposition (aigüe, subchronique, chronique)**.
- Leur construction et leur définition diffèrent selon que l'on considère **un seuil de toxicité (maladies induites non génotoxiques) ou l'absence de seuil (mécanisme d'action génotoxique)**.
- **Les études animales sont la source principale de données toxicologiques** en raison de la difficulté d'obtenir des résultats solides chez l'homme.



Difficultés rencontrées

- **Impossibilité d'avoir l'effet anti-androgénique pour toutes les VTR**
- **Certaines VTR absentes de la littérature scientifique (voies, effets, durée)**

Raisons:

- Pas assez d'études toxicologiques sur l'animal
- Durée importante des études
- Coût économique important des études
- Peu d'études épidémiologique sur l'homme (cohorte elf en cours)
- Difficulté à montrer le lien de causalité
- Effets différés dans le temps (faibles doses pendant de longues périodes)
- Biais sur la transposition des effets étudiés en toxicologie sur les animaux à l'homme
- Les pathologies associées aux perturbateurs endocriniens sont multifactorielles (non spécifiques)



Le choix des valeurs toxicologiques de référence

Molécules	DEHP	DBP	BBP	DINP	DIDP	DMEP
VTR Ingestion (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	0,05	0,01	0,5	0,15	0,15	0,1
VTR Inhalation (mg.m ⁻³ .j ⁻¹)	0,21		1,4			

Choix de VTR à effets chroniques à **seuil**:

- ➔ effets néphrotoxique, anti-androgénique, hépatotoxique (non pris en compte de la cancérogénicité)
- ➔ Seulement 2 VTR d'inhalation



Le calcul des doses journalières d'exposition

Dose journalière d'exposition pour l'ingestion ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$)	0 à 1 an (5,5 kg)	1 an à 3 ans (13 kg)
DEP	3,75E-03	2,21E-02
DBP	2,01	2,24
BBP	0,85	1,1
DEHP	221	212
DiDP	203	203
DMP	6,90E-04	4,08E-03
DiNP	203	204
DMEP	0,07	0,11
Somme	630	623

Dose journalière d'exposition pour l'inhalation ($\text{ng}/\text{m}^3/\text{j}$)	0 à 1 an ($4,23\text{m}^3$)	1 an à 3 ans ($8,75\text{m}^3$)
BBP	46,1	95,4
DEHP	393	813



Calcul des risques

Calcul des quotients de danger (QD)

Rapport de la dose d'exposition (dose journalière d'exposition) par la dose sans effet estimée (VTR).

$$\text{QD} = \text{DJE} / \text{VTR}$$

Si la valeur du QD dépasse la valeur de 1, **l'effet toxique est susceptible de se produire.**

➔ Concentration dans l'environnement supérieure à la valeur seuil d'absence d'effet



Le calcul des risques

Ingestion µg/kg/j	Cas 1 : 0 à 1 an	Cas 2 : 1 an à 3 ans	VTR (mg/ kg/j)	QD	
	moyenne	moyenne		Cas 1	Cas 2
DBP	2,01	2,24	0,01	0,18	0,21
BBP	0,85	1,07	0,5	0,0016	0,0020
DEHP	220,5	212,34	0,05	4,04	3,89
DiNP	203,39	203,71	0,15	1,24	1,24
DiDP	203,32	203,4	0,15	1,24	1,24
DMEP	0,07	0,011	0,15	4,3E-04	6,7E-05



Le calcul des risques

Inhalation	Air (ng/ m ³)	VTR (mg/m ³ /j)	QD	
			Cas 1	Cas 2
ng/m ³ /j	moyenne			
BBP	10,9	1,4	3,2E-05	6,8E-05
DEHP	92,9	0,21	0,002	0,004



Conclusion de l'évaluation

- **Ingestion**

- Le **risque** lié au BBP, DBP et DMEP **est négligeable** (QD \ll 1).
- Le **risque est présent** pour l'exposition aux DiDP et DiNP
- Le **risque est important** pour l'exposition au DEHP pour les enfants âgés de 0 à 3 ans.



Conclusion de l'évaluation

- **Inhalation**

- le **risque** lié à l'exposition aux BBP et DEHP est **négligeable**
- Difficile de conclure: **les quotients de danger** pour les phtalates les plus abondants dans la phase gazeuse (**DEP, DBP, DiDP et DMP**) **n'ont pas pu être calculés**



Conclusion du risque

- Le **DEHP ingéré est le risque le plus important**
 - Le DiDP et DiNP ingérés sont des risques à prendre en compte
 - L'ingestion de phtalates par les enfants se fait principalement via les jouets et équipements en plastique
- Il est nécessaire que les concentrations en DEHP, DiDP et DiNP diminuent dans les jouets et équipements en plastique**



Les incertitudes de l'évaluation

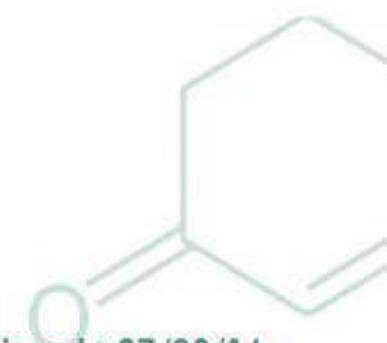
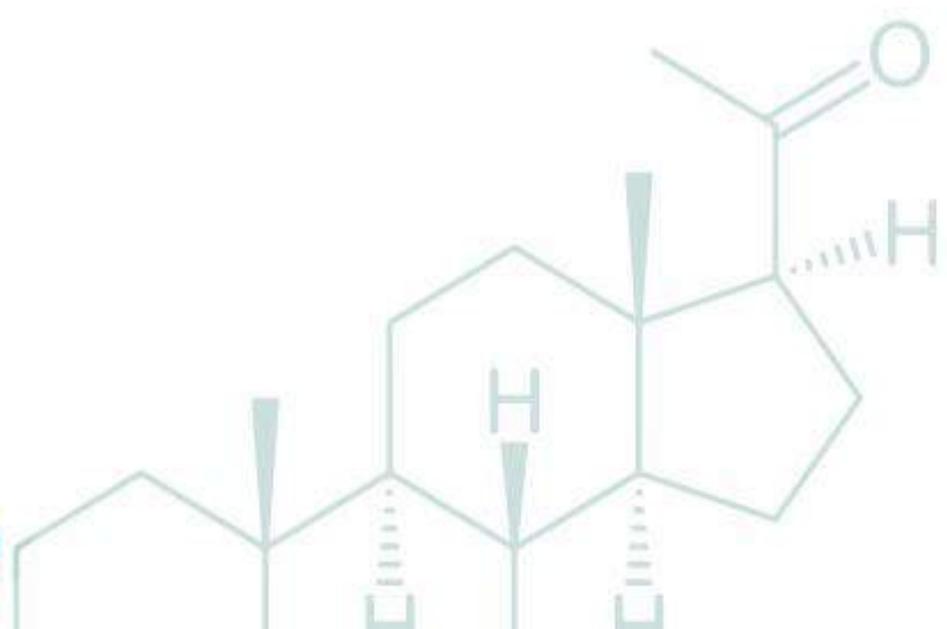
- Les VTR choisies ne correspondent pas à un même effet
- Peu de VTR d'inhalation (les substances peu étudiées)
- Les concentrations de phtalates en environnement intérieur: des moyennes issues de la littérature scientifique
- Choix des voies d'exposition limitées à l'ingestion et l'inhalation
- Evaluation du risque par substance: absence de vision globale

Pour la suite:

Calculer le risque global lié à l'exposition à l'ensemble des phtalates (effet cocktail) pour un même effet



Focalisation sur les molécules à risque





Compléments sur la toxicité du DEHP

ABREVIATION	EXEMPLES D'UTILISATION
DEHP	Fragrances, produits flexibles en PVC (rideau de douche, tuyau d'arrosage, couche, revêtements de sols et toitures, contenant pour la nourriture, film d'emballage alimentaire, sac pour unités de sang, cathéter, tubulure pour soluté, gants, etc.)



Compléments sur la toxicité du DEHP

	métabolites	Absorption	Distribution
DEHP	MEHP MEHHP MECPP MEOHP MCMHP	Ingestion : 50-75% pour l'homme (Koch et coll. 2004, 2005)	accumulation équivalente entre foie, intestin, tissu adipeux et rein (ATSDR, 2002) Traverse la barrière placentaire (Stroheker et coll., 2006)
		Inhalation : 1,5% d'une concentration de 100 mg/m ³ absorbé en 6h chez le rat (ECB, 2008)	Accumulations Poumons >>> foie > reins



Compléments sur la toxicité du DEHP

	Organes cibles	Effets	Espèces
DEHP	Foie	Augmentation du poids (M)	Rat
	Système nerveux	Détérioration des neurones	Homme
	Organes reproducteurs	Diminution de la fertilité (détérioration des cellules de Leydig, Sertoli, germinales et ovariennes) (H/F)	Homme
	Testicules	Diminution de la mobilité des spermatozoïdes,	Rat
	Développement du fœtus	Malformations des appareils reproducteurs (F)	Rat



Compléments sur la toxicité du DiNP

ABREVIATION	EXEMPLES D'UTILISATION
DINP	Produits flexibles en plastiques, les jouets, revêtements de sol, gants, produits d'emballage alimentaires, pailles à breuvage, tuyaux d'arrosage, encres, pigments, peintures, colles,...



Compléments sur la toxicité du DiNP

	métabolites	Absorption	Distribution
DiNP	MiNP	Ingestion : Environ 50% si doses inférieures au seuil de saturation	Foie et reins (petites quantités dans les graisses et testicules).
	MCiOP	Inhalation : 75 % chez le rat	Poumons, foie et reins par aérosol.
	MHiNP	estimé par analogie avec DiDP	
	MOiNP	(pas de données DiNP)	
		Cutanée : lente et faible, < 4% chez l'homme.	Foie, muscles et tissu adipeux par voie cutanée



Compléments sur la toxicité du DiNP

	Organes cibles	Effets	Espèces
DINP	Foie		
	Reins	Formation de calculs rénaux	Rat
	Organes reproducteurs	Diminution de la fertilité (détérioration des cellules de Leydig et de Sertoli) (H)	Homme
	Développement du fœtus	Diminution du poids de naissance (M)	Rat



Compléments sur la toxicité du DiDP

	Métabolites	Absorption	Distribution
DiDP	MiDP	Ingestion : 56 % absorbée pour des doses inférieures au seuil de saturation, chez le rat	Les plus forts taux sont retrouvés dans le foie et les reins .
	MCiNP MHiDP	Inhalation : environ 75 % chez le rat.	Poumons >>> foie > reins
	MOiDP	Cutanée : lente et faible, 4 % maximum de la dose appliquée en 7 jours chez le rat. < 4% chez l'homme.	Par voie cutanée, la majeure partie de la dose absorbée se retrouve dans les muscles et le tissu adipeux .



Compléments sur la toxicité du DiDP

	métabolites	Organes cibles	Effets	Espèces
DIDP	MIDP MCINP MOIDP	Foie		
		Reins	Augmentation du poids	Rat
		Développement du fœtus	Modification du développement du squelette	Rat



Réglementation sur les phtalates

Législation de l'Union européenne

- Règlement n°1223/2009 (cosmétique)
- Directive 2007/19/CE (produits alimentaires)
- Directive 2007/47/CE (dispositifs médicaux)
- Directive 2005/84/CE (jouets)
- Directive 67/548/CEE et règlement 1272/2008 (exposition professionnelle)

En pratique

• **Jouets et articles de puéricultures**

DEHP, DBP, BBP, DiNP, DiDP et DnOP → < 0,1% en masse de matière plastifiée

- **Produits cosmétiques:** interdiction de DEHP, DBP et DMEP
- **Produits alimentaires:** Interdiction de DEHP et DBP dans les emballages plastiques
- **Dispositifs médicaux:** symbole des phtalates sur les emballages, obligation de justification de l'intérêt de leur présence
- **Exposition professionnelle:** valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pour DEHP, BBP, DiNP, DiBP, DMEP, DNPP et DBP.



Influence de la réglementation sur les concentrations en phtalate

Pour faire face à la réglementation, les industriels substituent le DEHP, le DBP, le DiBP et le BBP par le DiNP (représente aujourd'hui 80% de la production totale).

- **Conséquence:** augmentation des risques liés au DiNP
- Mais persistance du risque au DEHP liée à la présence des vieux objets en plastique dans les habitations



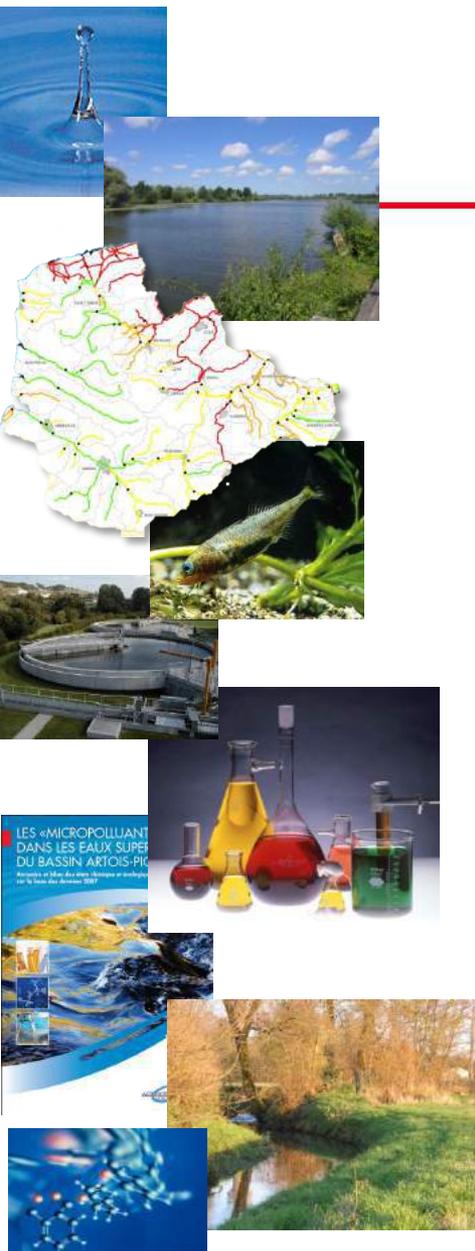
Les actions de prévention à mettre en place

- Remplacer à l'intérieur des logements les jouets et équipements en plastique ancien
- Diminuer le nombre de jouets et d'équipements en plastique pour les enfants
- Limiter l'usage des produits contenant des phtalates
- Faire fréquemment le ménage
- Aérer régulièrement son logement
- Entretien des systèmes de ventilation
- Limiter l'emballage de la nourriture (viande, fromage, etc.) par des films en plastique



Ouverture

- La réglementation actuelle prend en compte le risque des phtalates dans les jouets et articles de puériculture
 - Nécessité de réglementer les produits à destination de la femme enceinte et les dispositifs médicaux à destination des prématurés
 - Malgré tout, les enfants et les femmes enceintes sont toujours en contact avec les articles contenant des phtalates non réglementés
 - Possibilité de substitutions des phtalates par d'autres substances (glycerol, polyéthylène, xylène, ...)
- ➔ Difficulté de substitution: avoir les mêmes propriétés sans risques sanitaires importants
- ➔ Beaucoup de ces nouvelles substances sont peu évaluées scientifiquement (pas assez de recul)



Les Perturbateurs Endocriniens dans l'eau bassin Artois-Picardie

Dorothee Bolzan
Service Connaissance et Expertise des Milieux Naturels Aquatiques



ISO 9001
ISO 14001
OHSAS 18001

Introduction

Surveillance et évaluation de la contamination chimique des milieux aquatiques

100 000 substances chimiques

- Liées à différents usages :
 - Industriels, domestiques, agricoles
 - Santé humaine et vétérinaire

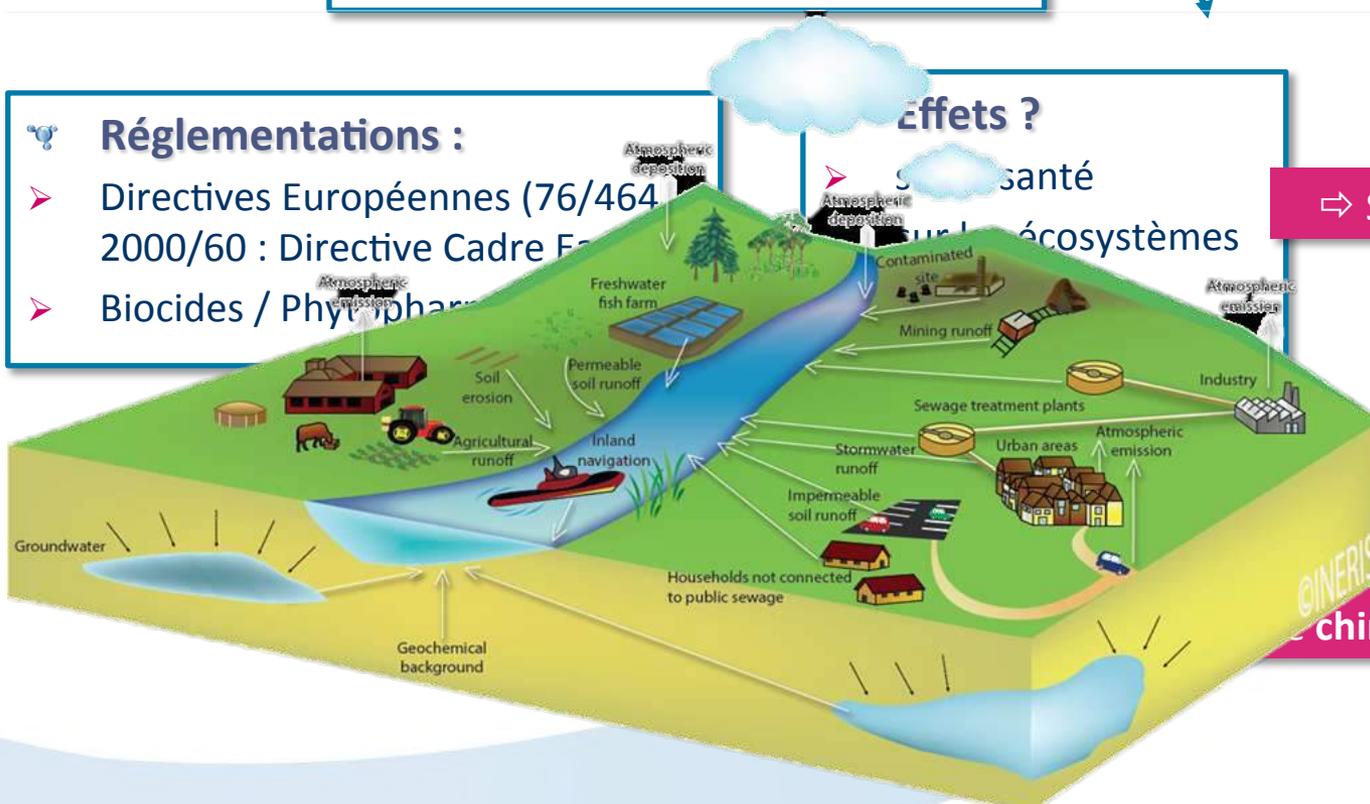
Réglementations :

- Directives Européennes (76/464, 2000/60 : Directive Cadre Eau)
- Biocides / Phytopharmaceutiques

Effets ?

- Santé humaine
- Sur les écosystèmes

⇒ Surveillance des effets

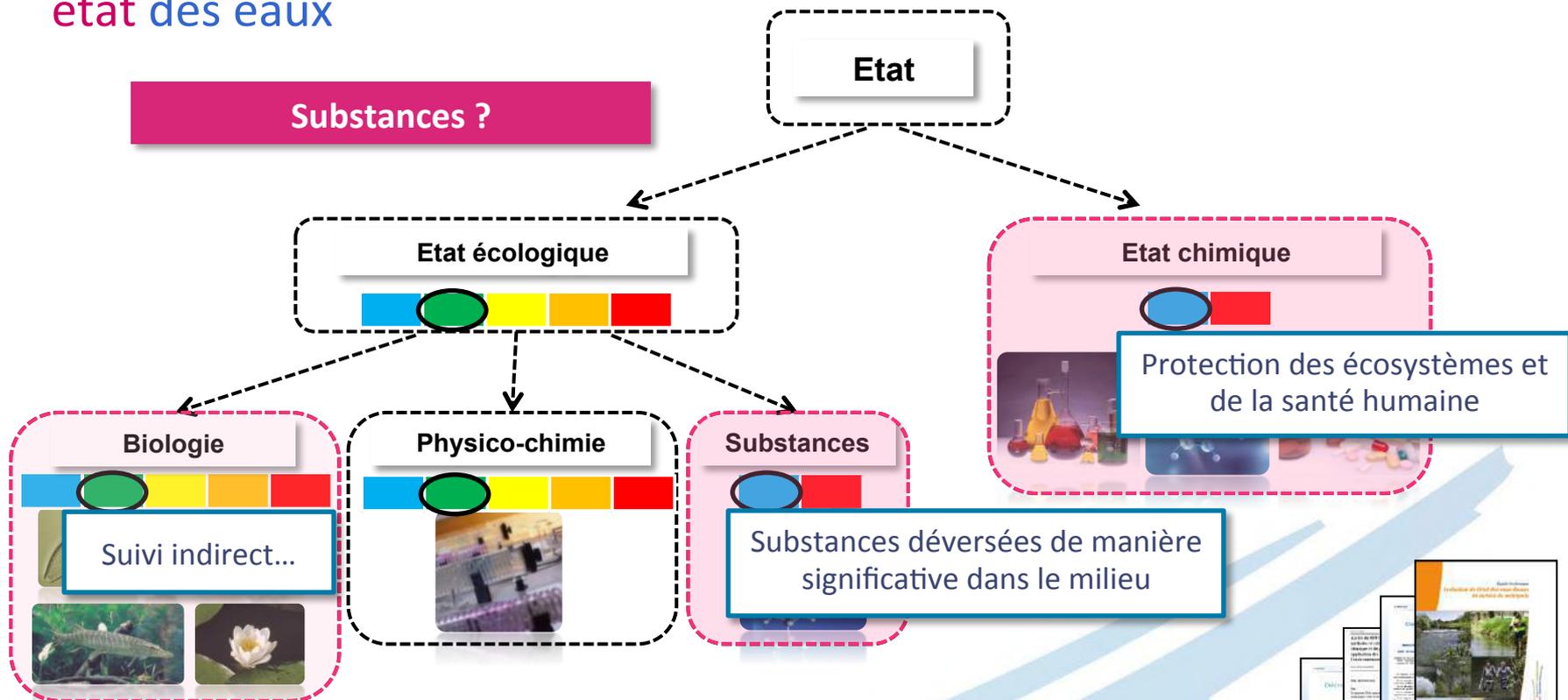


chimique

Contexte général :

Quels suivis ? Quelles substances concernées ?

- Directive Cadre Européenne sur l'Eau (DCE) : objectif d'atteinte du bon état des eaux



Prescriptions européennes et nationales :

- Liste de substances : état chimique (UE) et état écologique (FR)
- Règles de conformités : définition de Normes de Qualité Environnementales



Contexte général :

Quelles substances concernées ?

Une multitude de substances avec des risques potentiels :

- Nécessité de prioriser les substances à suivre
- Critères pris en compte : **exposition, danger, propriétés physico-chimiques**
- En vue de :
 - ✗ Évaluer l'évolution des milieux
 - ✗ Planifier des actions

⇒ Sélection de substances connues et « bien » suivies

⇒ Mise à jour régulière des listes

Contexte général :

Quelles substances concernées ?

Substances de l'état chimique :

- 41 substances prévues dans la Directive fille de 2008 dont :
 - ✗ Des polluants industriels et urbains : phtalates (DEHP), alkylphénols, PBDE, Organo-étains
 - ✗ Des pesticides : DDT, atrazine, isoproturon
 - ✗ Des métaux : Ni, Pb, Hg, Cd

- Ajout de 9 nouvelles substances avec la parution de la Nouvelle Directive en 2013 et les derniers arrêtés Surveillance et Evaluation en 2015 :
 - ✗ Ajout de substances : **PCB, dioxines et de nouveaux pesticides**

Contexte général :

Quelles substances concernées ?

Substances de l'état écologique :

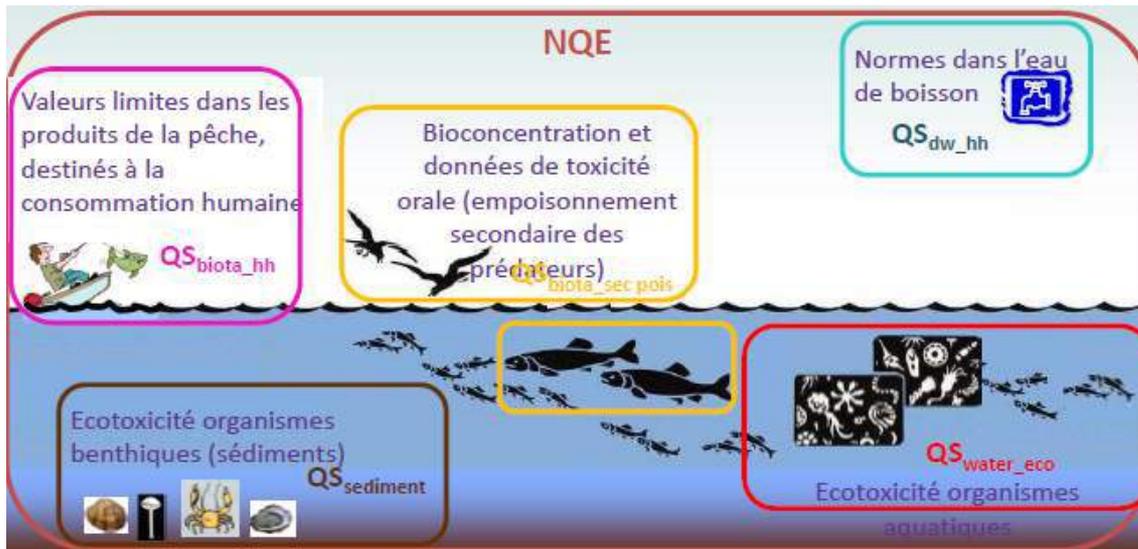
- Pour le premier cycle DCE (2010-2015) :
 - ✘ Liste nationale
 - ✘ 9 substances définies pour le premier cycle DCE (2010-2015) :
 - 4 métaux : As, Cu, Cr, Zn
 - 5 pesticides

- Pour le second cycle (2016-2021) :
 - ✘ Liste établie par bassin
 - ✘ 19 substances pour Artois-Picardie
 - 4 métaux : As, Cu, Cr, Zn
 - 15 pesticides

Contexte général :

Comment évaluer l'état des eaux vis-à-vis de ces composés ?

Comparaison des concentrations par rapport à des *Normes de Qualité Environnementales (NQE)*



NQ basées sur des données de toxicité et d'écotoxicité, la bioaccumulation et l'empoisonnement secondaire

NQE = NQ la plus contraignante, en tenant compte de facteurs de sécurité

Source: INERIS

⇒ Un seul dépassement de NQE pour une substance = Station en mauvais état

Ensemble des résultats disponible dans l'annuaire sur le site de l'Agence

Contexte général :

Comment évaluer l'état des eaux vis-à-vis de ces composés ?

🔍 Pour l'évaluation de *l'état chimique*

- NQE fixées par la Directive 2008/105 pour chaque substance
 - ✗ NQE-MA : moyenne annuelle (toxicité chronique)
 - ✗ NQE-CMA : concentration maximale admissible (toxicité aiguë)
- Directive 2013/39 : NQE révisées et définies sur d'autres supports (**organismes vivants**)

🔍 Pour l'évaluation de *l'état écologique*

- NQE fixées par l'arrêté Evaluation du 27 juillet 2015
 - ✗ NQE-MA uniquement

🔍 Prise en compte de la biodisponibilité des métaux

- Utilisation des modèles BLM



The screenshot shows a software interface with a data table. The table has multiple columns with headers and rows of data. The interface includes a blue header bar with the text 'Data report de l'eau de' and a logo 'bio mc' in the top right corner. The table content is partially obscured by a large blue graphic element in the background.

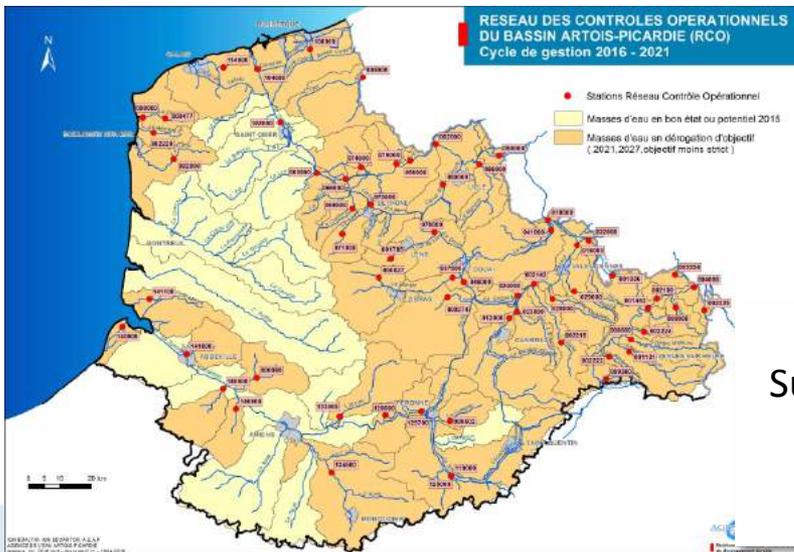
Contexte général :

Quels suivis ?

- Différents **supports d'analyses** : eau et sédiment. A partir de 2018, suivis sur biote (poissons, invertébrés type gammarès)
- Suivies dans deux principaux **réseaux de mesure**



- ⇒ **Réseau de Contrôle de Surveillance**
Diagnostic chimique complet tous les 3 ans
(2007 / 2011 / 2014 / ...)
 - ⇒ Sur eau : 12 × par an
 - ⇒ Sur sédiment/biote : 1 × par an

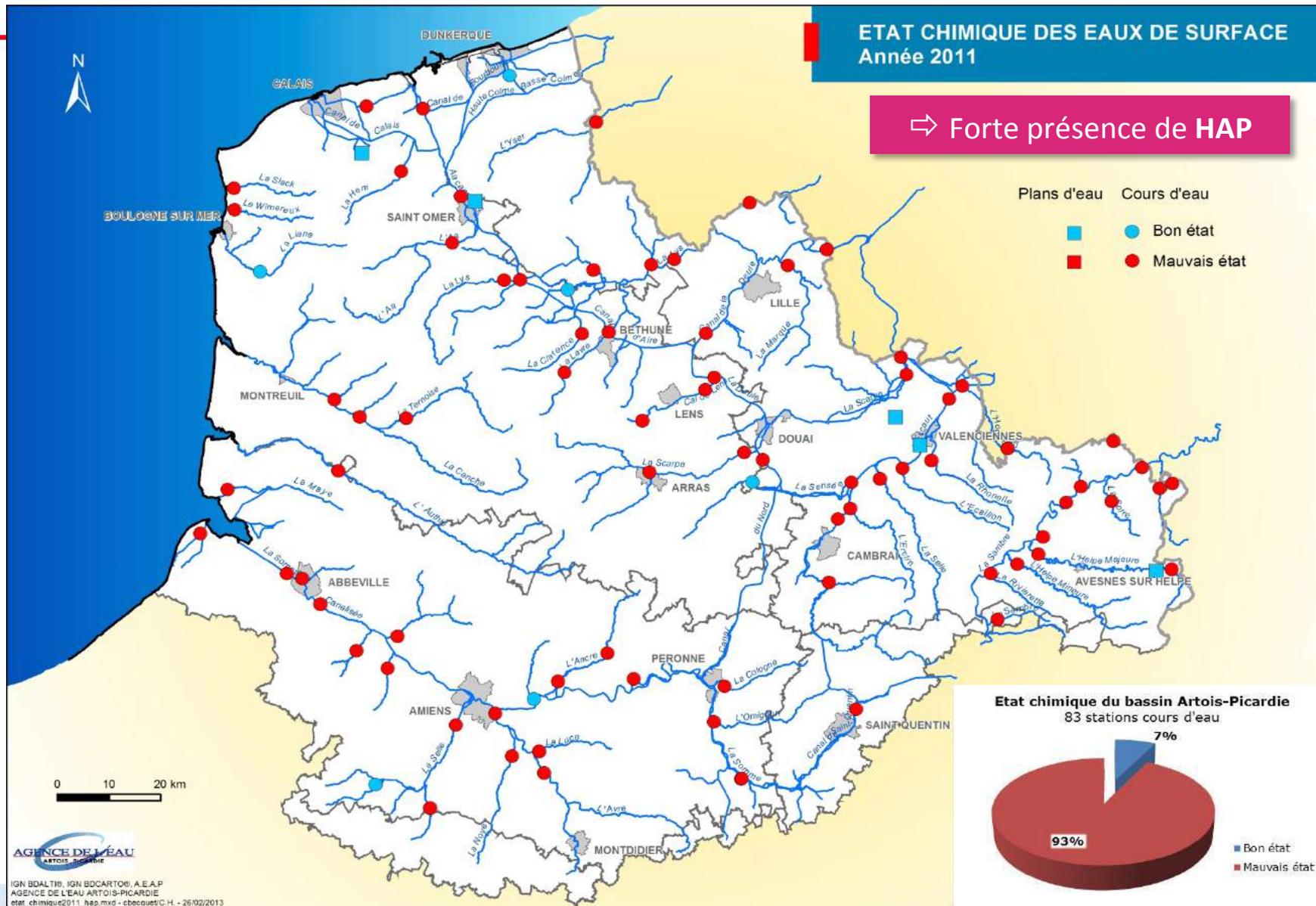


- ⇒ **Réseau de Contrôles Opérationnels**
Suivi des masses d'eau en « risque de non atteinte du bon état »
Suivi des substances déclassantes
(4x par an sur eau et 1x par an sur sédiment)

Résultats : Etat chimique

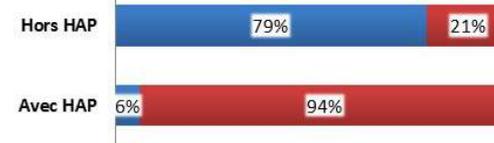
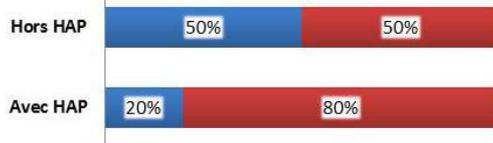
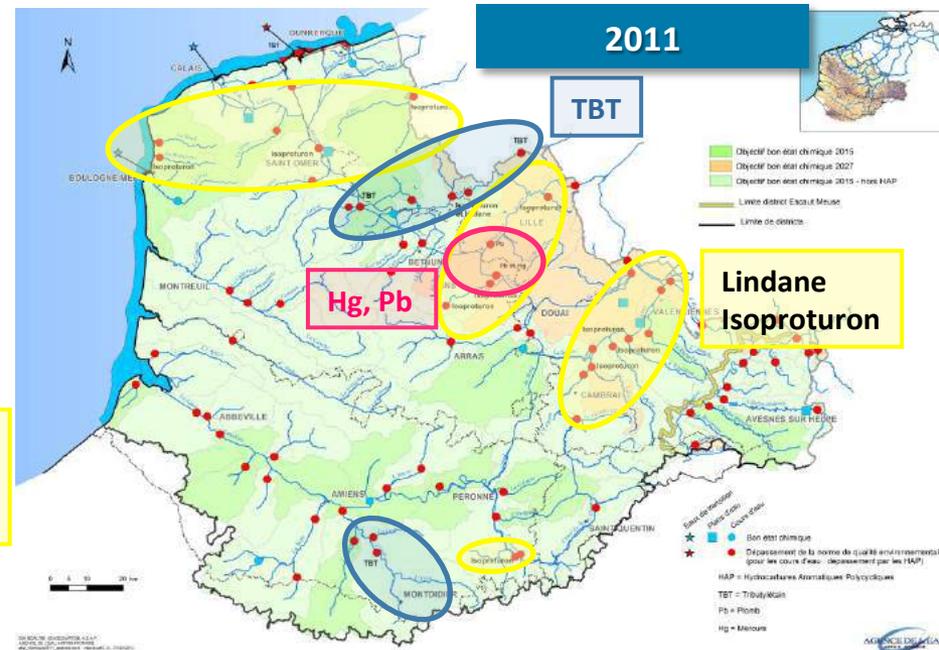
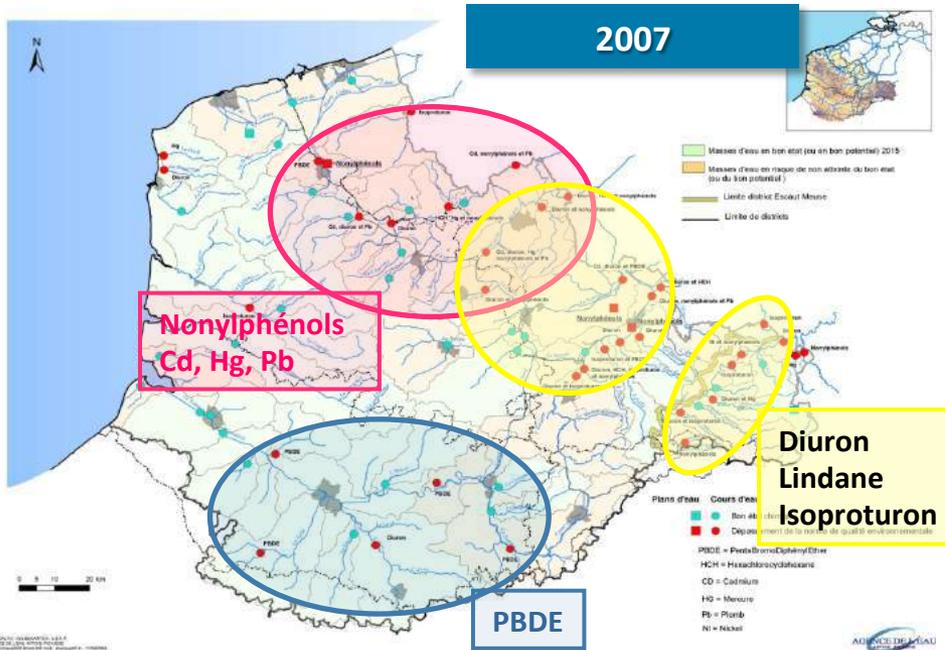
ETAT CHIMIQUE DES EAUX DE SURFACE
Année 2011

⇒ Forte présence de HAP



Résultats : Etat chimique

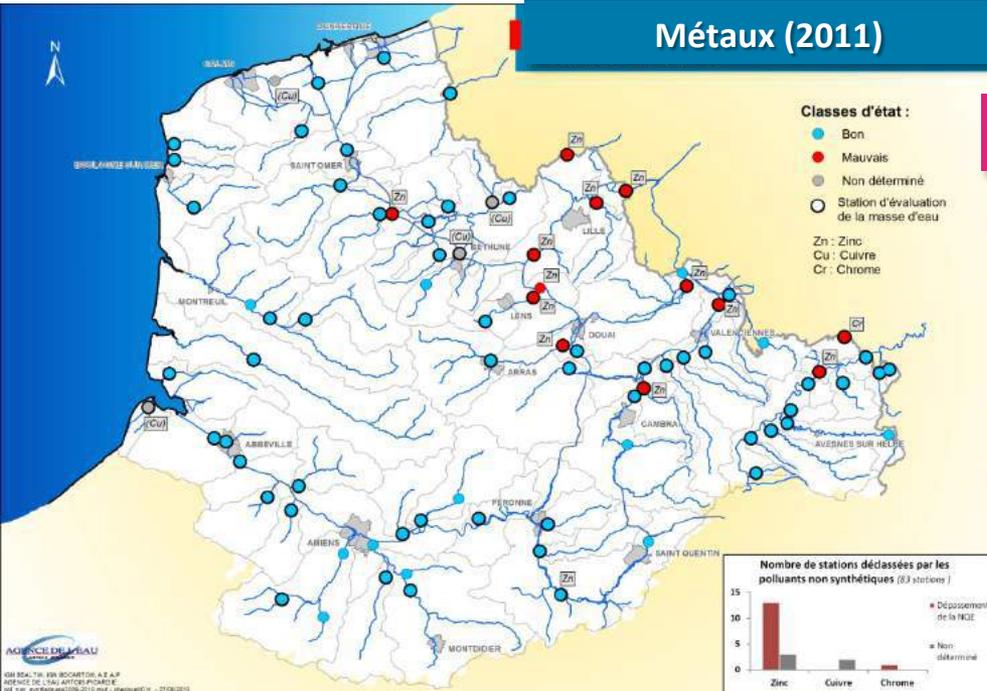
Substances dépassant les normes en 2007 et 2011 :



⇒ Différents profils de contamination

Résultats : Etat écologique 2011

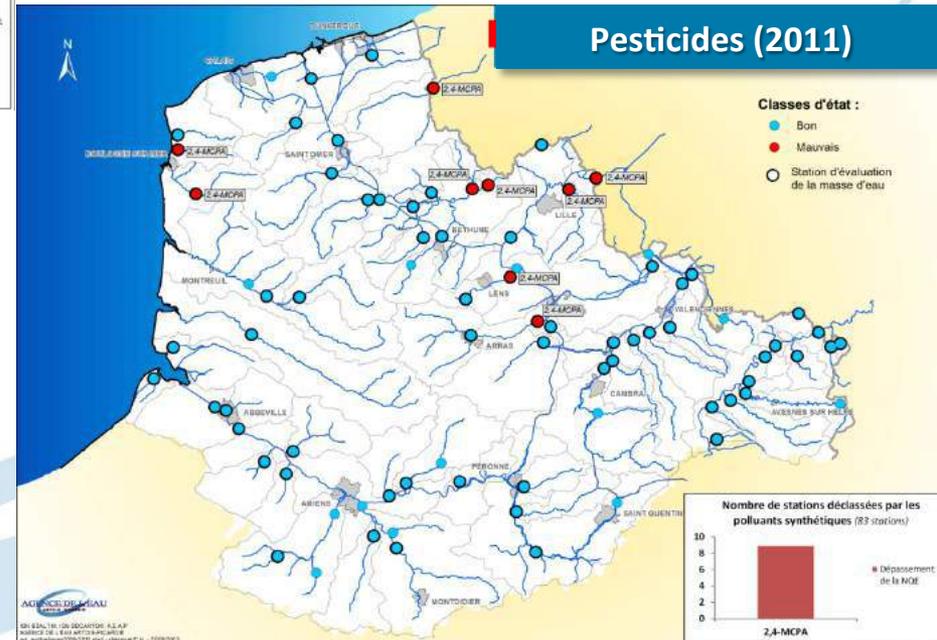
Métaux (2011)



⇒ Zinc déclassant en milieu canalisé et urbain

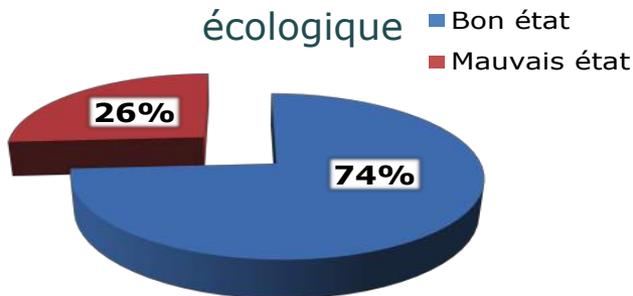
⇒ Impact des eaux pluviales
Corrélation entre pluviométrie et concentration en métaux

Pesticides (2011)



Etat des masses d'eau

Subst. de l'état écologique



Les perturbateurs endocriniens :

Quel suivi ?

Pas de suivi particulier sur les perturbateurs endocriniens

- Suivi réalisé au travers des différents listes de substances
- Suivi sur différents supports

Surveillance sur des organismes vivants (gammare, poissons, ...)



⇒ Surveillance de effets

Surveillance des effets :

Effets des perturbateurs endocriniens sur les poissons

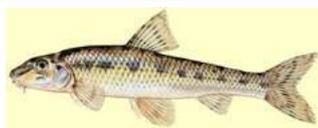
- Augmentation de la synthèse de vitellogénine chez la femelle et synthèse chez le mâle en présence de substances oestrogéniques
- Production de spiggin chez la femelle de l'épinoche en présence de substances androgéniques
- Intersexualité chez de nombreuses espèces avec présence d'un ovotestis



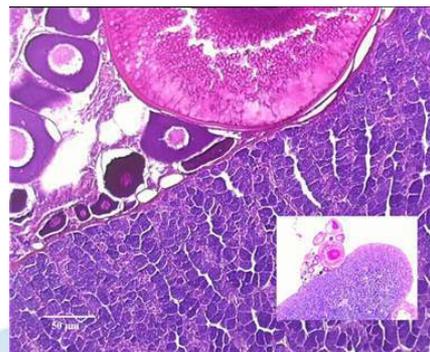
Testicule de flet intersexué



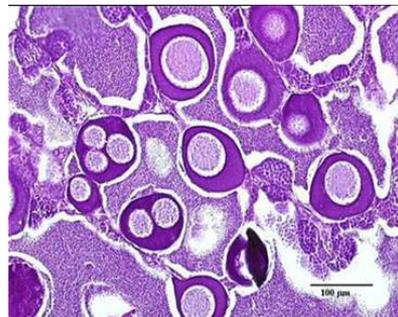
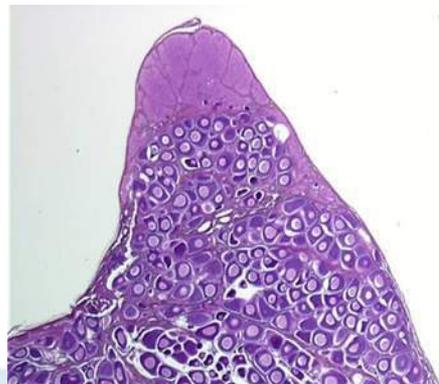
Goujon intersexué avec ovocytes polynucléés



Développement d'un ovaire sur un testicule de poisson



Atrophie testiculaire

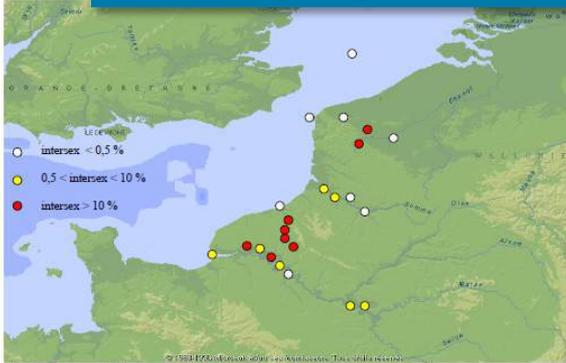


Sur le bassin Artois-Picardie

Espèces intersexuées en Manche

Minier C et al., 2009. *Analyse des risques associés aux perturbateurs endocriniens en Manche Orientale (ARPE). Rapport final INTEREG IIIA*, janvier 2009, Univ. Le Havre, ULCO, Univ. Sussex & Canterbury Christ Church University College

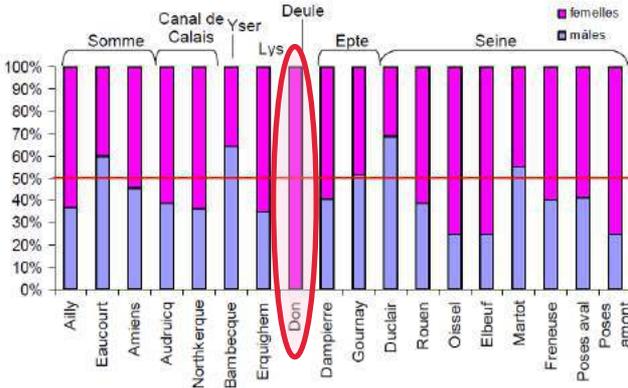
Pourcentage de gardons intersexués



Taux de vitellogénie



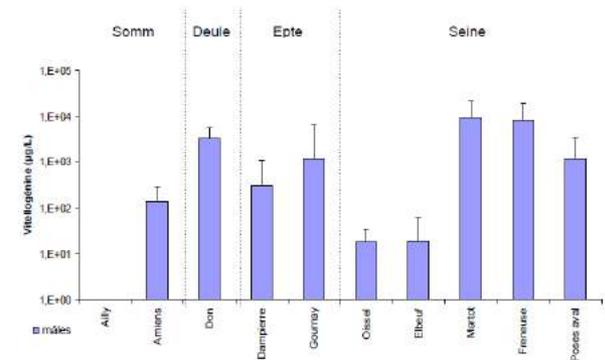
Sexe ratio



% de poissons intersexués (Na : non analysé ; nm absence de poissons mâles)

Rivière	Site	Pourcentage de poissons intersexués
Somme	Ailly	0
	Eaucourt	14.3
	Amiens	6.3
Canal de Calais	Audruicq	6.3
	Northkerque	0
Yser	Bambecque	0
Escaut	Bruay	na
Deule	Don	nm
Lys	Erquihem	0

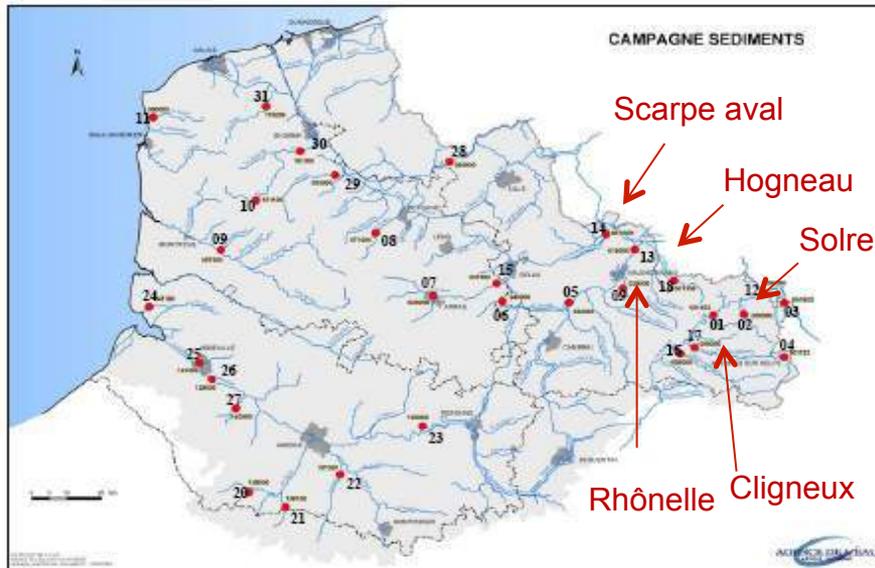
Concentration en vitellogénie chez les gardons mâles



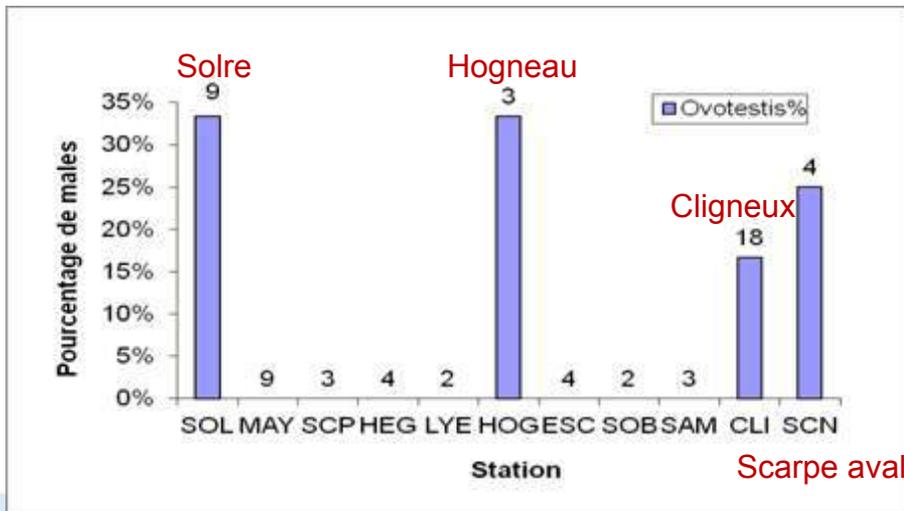
⇒ Altérations sur les espèces significatives

Sur le bassin Artois-Picardie

Réponse de la faune piscicole à des contaminations métalliques et organiques ainsi qu'à des perturbateurs endocriniens. Rapport INERIS & Agence de l'eau, 2012



- **31 stations du Réseau de Contrôle de Surveillance** Artois-Picardie en 2008 (sédiments, effluents, 3 espèces de poissons : gardon, épineche et chabot)
- **Mesure de 8 biomarqueurs** sur poisson dont vitellogénine, spiggin, dosages hormonaux, analyses histologiques,
- **Tests in vitro** sur sédiments et effluents



⇒ **Ovotestis en proportions assez faibles et équivalentes à d'autres bassins français**

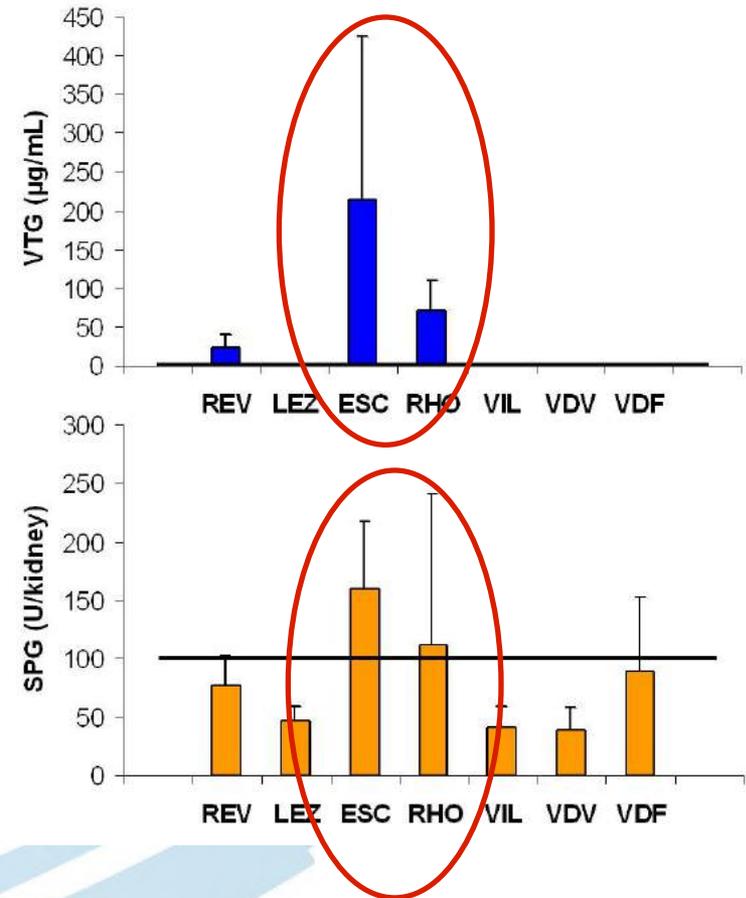
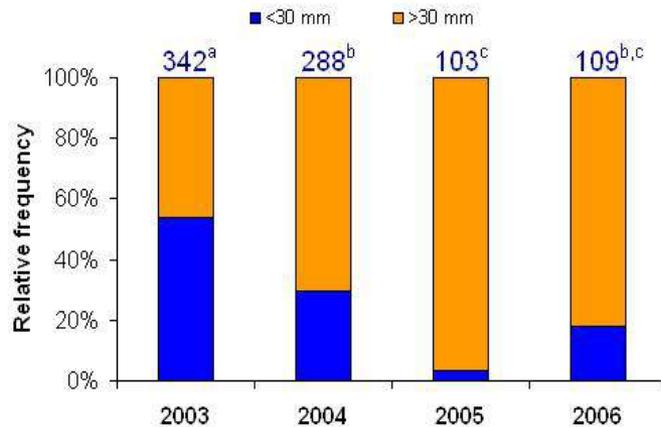
⇒ **Cas particulier de la Rhonelle avec induction chez l'épineche de vitellogénine chez les mâles et de spiggin chez les femelles**

Sur le bassin Artois-Picardie

Cas particulier de l'épinoche



D'après W. Sanchez INERIS



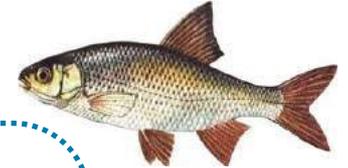
- Diminution du nombre d'épinoches
- Diminution de la fréquence relative des petites épinoches
- Effets observés sur les individus :
 - 7% d'ovotestis
 - 19% d'ovocytes polynucléés
 - 31% de cas de fibroses dans les gonades femelles

⇒ La perturbation endocrinienne pourrait se traduire à terme par une régression voire une disparition des populations d'épineche

Sur le bassin Artois-Picardie

Réponse de la faune piscicole à des contaminations métalliques et organiques ainsi qu'à des perturbateurs endocriniens. Rapport INERIS & Agence de l'eau, 2012

Focus sur quelques résultats



Hogneau

- IPR : **12,55 (2 bon)**
- chimie : **bon état**

- VTG : **2839 µg/L**
- Intersex : **10%**
- GSI : **2,7 %**

Facteur de risque

Cligneux

- IPR : **34,64 (4 médiocre)**
- chimie : **bon état**

- VTG : **367 µg/L**
- Intersex : **50%**
- GSI : **6 %**

Élément explicatif

IPR : Indice Poisson Rivière ; VTG : vitéllogénine ; GSI : indice gonado-somatique

Sur le bassin Artois-Picardie

Tributhylétain (TBT), masculinisation du bigorneau et imposex



- Masculinisation des mollusques marins (Imposex) par le TBT à des doses inférieures à la limite de quantification sur eau (0,4 ng/L)
- Stérilisation de quelques femelles sur des sites à 1-2 ng/L ; toutes les femelles affectées à 6-8 ng/L



- France, **premier pays à légiférer** en 1982 pour une restriction de l'utilisation du TBT. Depuis 2008, le TBT est interdit sur les navires entrant dans les ports français
- **Mise en place d'un suivi par OSPAR en 2003** sur 109 stations depuis le cap Gris-Nez jusqu'à La Rochelle sur *Nucella lapillus*
- **Suivi annuel** depuis avec un nombre de stations en baisse (51 en 2007 et 38 en 2012 pour la France, et passage de 10 à 7 pour le secteur de Boulogne sur Mer)



Les 6 stades de masculinisation (chez *N. lapillus*)

Stade VDS 0 : pas de trace d'imposex

Stade VDS 1 : apparition d'une ébauche de pénis derrière le tentacule oculaire droit

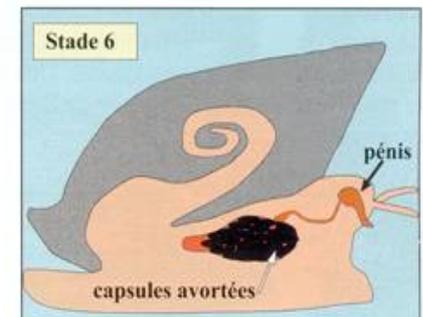
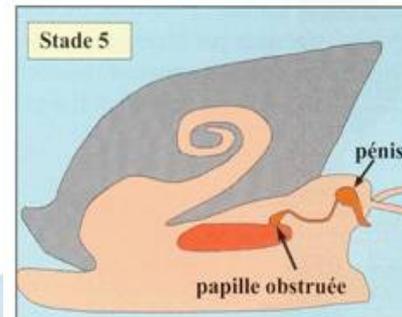
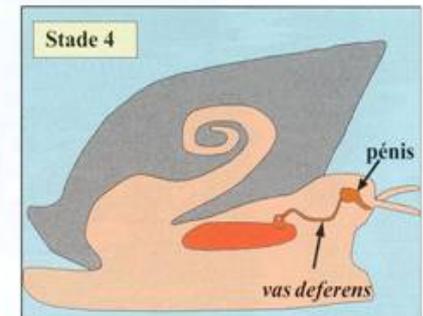
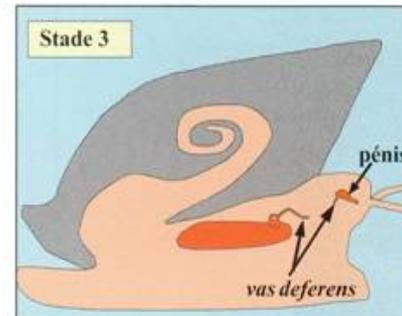
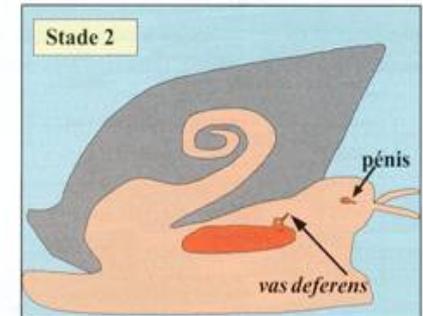
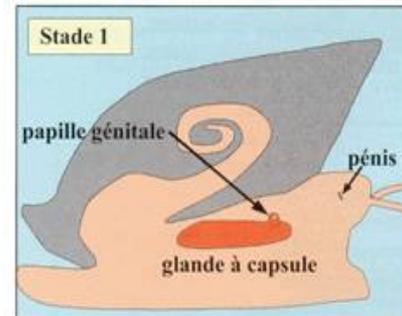
Stade VDS 2 : développement du vas deferens au niveau de la papille génitale

Stade VDS 3 : allongement du pénis et du vas deferens qui apparaît aussi au niveau du pénis

Stade VDS 4 : fusion des deux portions du vas deferens

Stade VDS 5 : prolifération du vas deferens qui obstrue la papille génitale. Stérilité de la femelle

Stade VDS 6 : ponte avortée. Stérilité confirmée



Sur le bassin Artois-Picardie

Tributhylétain (TBT), masculinisation du bigorneau et imposex



➤ Gradient d'imposex sur le Boulonnais avec influence du trafic maritime

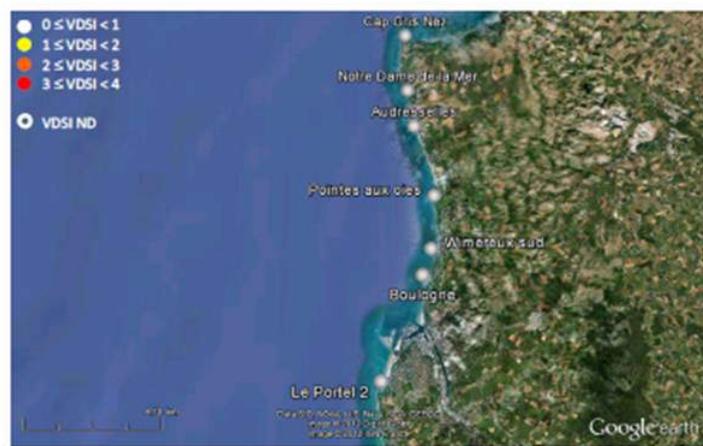
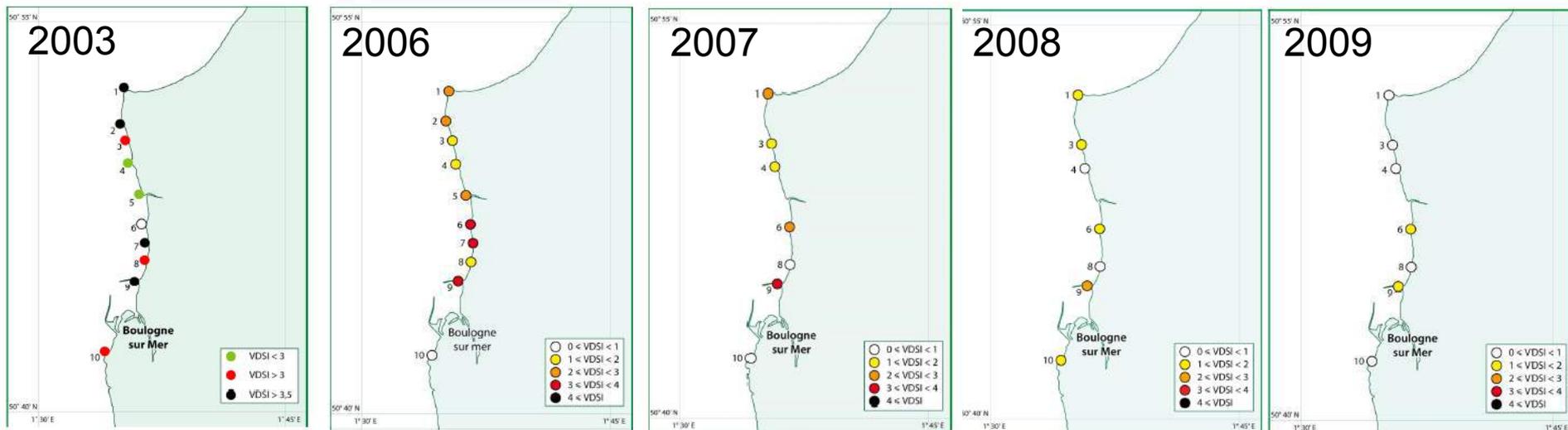


Figure 2: Distribution géographique des VDSI au niveau des 7 stations du site de Boulogne sur Mer pour l'année 2012.

➤ Depuis 2003, on observe une diminution des stades 3 et 4 et une augmentation des stades 0 et 1

⇒ Diminution depuis 2003 avec atténuation et quasi disparition du gradient en 2012.

⇒ Boulogne reste toutefois le site le plus impacté

Sur le bassin Artois-Picardie

Des suivis des effets sur les invertébrés : les gammares, ...



➤ Protocole

- ✗ Organismes vivants contrôlés sélectionnés
- ✗ Exposés 7 à 21 jours dans le milieu récepteur



⇒ Bioluminescence de larves d'amphibiens ou de poissons en présence de perturbateurs endocriniens. Plus il y a de polluants, plus la larve « s'allume ».



- ✗ Réalisation de biotests in situ

⇒ Comparaison à des valeurs de référence

Biotests	Informations obtenues	Durée du test
Bioaccumulation "métaux"	Contamination métallique biodisponible anormale	7 jours
Bioaccumulation "organiques"	Contamination organique biodisponible anormale	7 jours
Survie	Toxicité létale en lien avec la présence de micropolluants	7 jours
Alimentation	Toxicité sub-létale en lien avec la présence de micropolluants	7 jours
Neurotoxicité	Toxicité sub-létale en lien avec la présence de insecticides	7 jours
Mue et Reproduction	Toxicité sub-létale en lien avec la présence de micropolluants	Variable (14 à 21 jours)
Perturbation endocrinienne	Toxicité sub-létale en lien avec la présence de perturbateurs endocriniens	Variable (14 à 21 jours)

Sur le bassin Artois-Picardie

Des suivis des effets sur les invertébrés : les gammares, ...

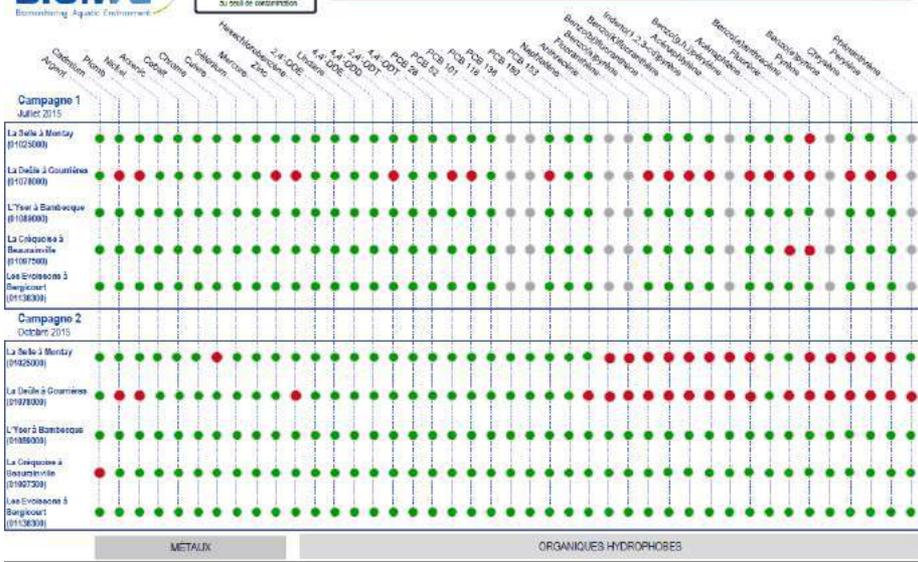


Etude réalisée sur 5 stations du bassin



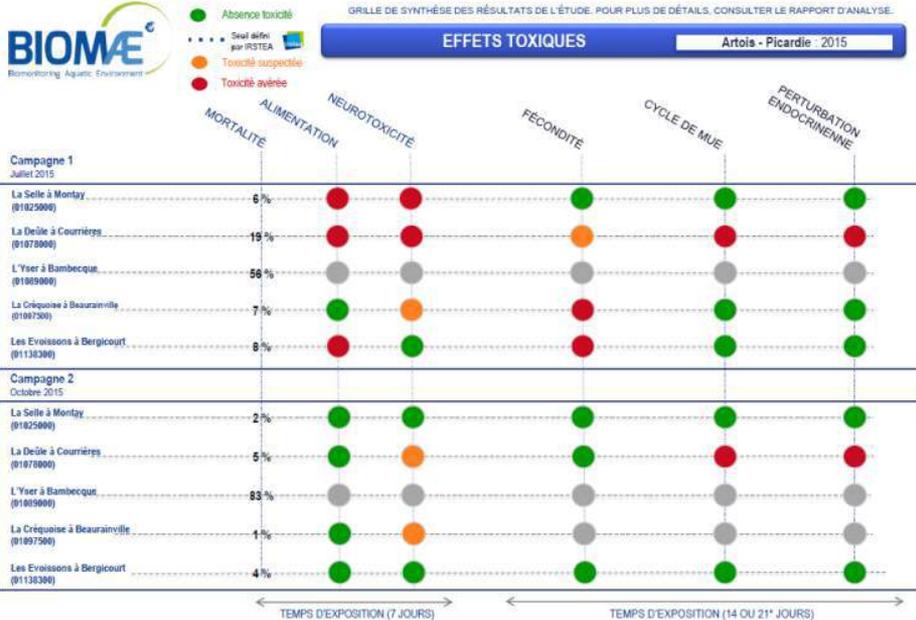
GRILLE DE SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE. POUR PLUS DE DÉTAILS, CONSULTER LE RAPPORT D'ANALYSE.

BIOACCUMULATION Artois - Picardie - 2015



⇒ Mesurer la biodisponibilité des contaminants

⇒ Mesurer la toxicité



Conclusion

Constat général :

- **Pas de suivi réglementaire** dédié aux perturbateurs endocriniens ni à leurs effets hormis l'imposex au titre d'Ospar
- **Prochain suivi au titre de la DCSMM** (substances et effets) pour les gastéropodes et les poissons en milieu marin
- **Suivi chimique renforcé et plus pertinent** pour les eaux de surface, avec par exemple des premiers suivis hormonaux (Directive 2013/39/UE du 13 août 2013)

Perspectives:

- Les perturbateurs endocriniens constituent un vrai enjeu pour les milieux aquatiques avec des effets connus, médiatiques, et susceptibles d'impacter la faune
- Substances et effets sont assez facilement mesurables (intersexe/ovotestis, taux de vitellogénine et de spiggin, GSI..), perceptibles pour des gestionnaires et des usagers, et accessibles aux laboratoires d'analyses
- Porte d'entrée des biomarqueurs dans les dispositifs de surveillance
- Problème des risques de déclassements, de maîtrise des coûts (complément à la chimie) et d'offre laboratoire, qui actuellement limitent leur suivi



ETATS DES CONNAISSANCES SUR L'IMPACT SANITAIRES DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (PE)

François POUZAUD

JEA 2016 - Amiens le 27/09/16



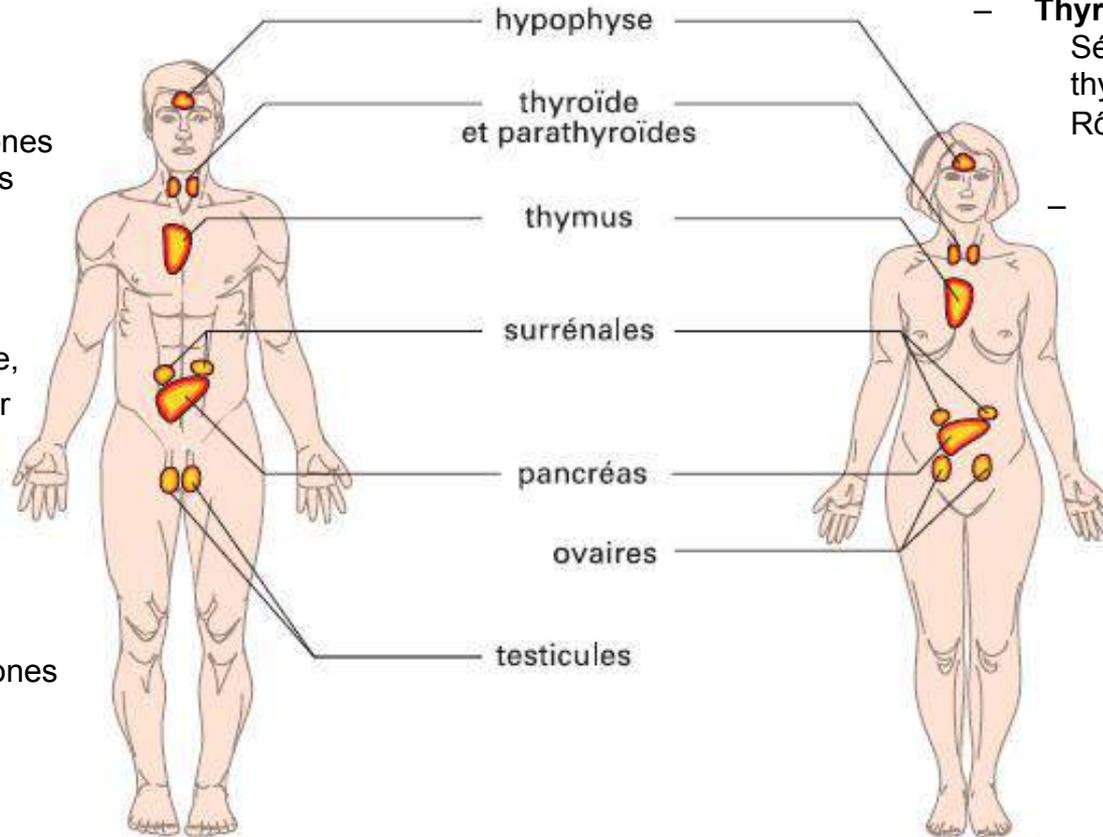
Le système endocrinien

- Le système endocrinien est complexe et se compose de :
 - **glandes endocrines** situées dans de nombreux organes
 - **hormones** secrétées par ces glandes et diffusées dans l'organisme par le sang
 - **récepteurs** situés dans les organes cibles qui sont activés par les hormones *via* des phénomènes cellulaires complexes.



Le système endocrinien

- **Parathyroïdes:**
 - Sécrétion: hormones parathyroïdiennes
 - Maintien taux de calcium
- **Pancréas:**
 - Sécrétion insuline,
 - Régulation teneur du sang en glucose,
 - Perturbation: diabète
- **Testicules:**
 - Sécrétion: hormones androgènes (testostérone)



- **Thyroïde:**
 - Sécrétion: hormones thyroïdiennes
 - Rôle dans le métabolisme
- **Surrénales:**
 - Sécrétion: cortisol, androgènes, oestrogènes...
 - Rôle dans la réponse au stress (traumatique, infectieuse ou autre)
- **Ovaires :**
 - Sécrétion: oestrogène, progestérone

Source : *Perturbateurs du système endocrinien. Afsset, janvier 2006* rédacteur : *Pauline Brosselin,*

Photo : *Photosearch*



Les Hormones

- **Hormones stéroïdes sexuelles mâles:**
 - Hormones androgènes: testostérone, dihydrotestostérone
 - Différenciation sexuelle: organes génitaux et caractères secondaires (pilosité, mue de la voix, développement musculaire, répartition graisse...)
 - Sécrétion testiculaire précoce, dès l'embryon (2^{ème} mois) et renforcement à la puberté : spermatogenèse
 - Défaut sécrétion: anomalies - différenciation de type féminin (pseudohermaphrodisme)



Les Hormones

• Hormones stéroïdes sexuelles femelles:

– Oestrogènes:

- Développement puberté et maintien des organes sexuels féminins, prolifération muqueuse utérine pendant la première moitié du cycle,
- Rétention sodium, fabrication protéines, répartition masse grasseuse, rôle sur croissance osseuse et féminisation du squelette
- Augmentation taux sanguins de HDL et diminution du LDL (effet protecteur cardio-vasculaire)

– Progestérone:

- Synthétisée dans ovaire et placenta
- Augmentation sécrétion après ovulation et chute si pas de fécondation
- Préparation à la nidation si fécondation et inhibition ovulation pendant la grossesse



Définition d'un Perturbateur Endocrinien (PE)

Définitions OMS/IPCS :

- Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène, altérant les fonctions de l'appareil endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au sein de (sous-)populations.
- Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous-)populations.

Où trouve-t-on les PE?



- Les PE peuvent être des substances naturelles ou d'origine synthétique
- Les PE peuvent se trouver dans l'air, les poussières, l'eau, les sols, les aliments, matériaux plastiques et certains produits de consommation.
- Différentes catégories de substance :
 - Phytohormones
 - Produits phytosanitaires
 - Biocides / Conservateurs
 - Polluants de l'industrie chimique
 - Molécules pharmaceutiques/vétérinaires

Comment les perturbateurs endocriniens agissent-ils?



- Perturbation du système endocrinien de 3 façons :
 - **Bloquent** les récepteurs des hormones naturelles
 - Antagonistes
 - **Miment** les effets de leurs ligands naturels
 - Analogues
 - Exemple oestrogène ou testostérone
 - **Modulent** la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones naturelles sans agir sur les récepteurs



Effets sanitaires des PE

- Les effets sur la santé humaine d'agents chimiques perturbateurs du système endocrinien sont un sujet controversé.
- La relation causale entre une exposition à une substance environnementale et un effet sanitaire *via* un mécanisme d'altération du fonctionnement des hormones reste sujette à discussion.
- Cependant, une suspicion existe quant à un lien éventuel entre la survenue de certaines affections et l'exposition aux perturbateurs endocriniens, en particulier des altérations des fonctions de reproduction observées dans certains pays.



Pathologies susceptibles d'être la conséquence d'expositions à des perturbateurs endocriniens.

Infertilité masculine

Infertilité féminine

Fausse couches

Prématurité

Modification des paramètres anthropométriques à la naissance

Modifications du sex-ratio

Endométriose

Anomalies du développement de l'appareil génital

Pseudohermaphroditisme

Thélarche

Puberté précoce

Dysfonctions érectiles

Atteintes du neurodéveloppement

Troubles immunitaires

Pathologies thyroïdiennes

Cancer du testicule

Cancer du sein

Cancer de la prostate

Obésité

Diabète de type II

Source : Multigner L., Kadhel P. Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité. Archives des maladies professionnelles et de l'environnement. 2008; 69:710-717.



PE et fertilité chez l'Homme

- Une étude sur la qualité du sperme en France en 1989 et 2005 montre une diminution significative de concentration spermatique de 1,9%/an (données InVS).
- Augmentation du taux d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie et hypospadias respectivement de 1,8% et de 1,2% chez les garçons de moins de 7 ans (données InVS).
- Reproduction féminine: l'incidence de la puberté précoce chez la fille fera l'objet d'une surveillance par l'InVS.



Cette diminution importante de la qualité du sperme, observée pour la première fois à l'échelle d'un pays et sur un très large échantillon proche de la population générale, est un signal préoccupant, qui renforce la nécessité d'une surveillance pérenne



PE et cancer

- **Augmentation** significative du taux de patients opérés pour le cancer du testicule de 2,5%/an a été observée (InVS)
- **Augmentation du cancer de la prostate**: le cancer le plus fréquent chez l'homme; en France, 25 % des nouveaux cas, soit 40 000 en 2000; très forte augmentation de 5,3 % par an entre 1975 et 2000, soit une quasi multiplication par quatre de leur nombre
- **Augmentation du cancer du sein** dans les pays développés: en éliminant l'effet de l'âge, l'incidence a doublé en France passant de 56,8 à 101,5 pour 100 000, soit une hausse de 2,4 % par an. Le risque de développer un cancer du sein est passé de 4,9 % pour une femme née en 1910 à 12,1 % pour une femme née en 1950.



PE et environnement

- **Chez l'animal**, mise en évidence, dans un premier temps de l'action des perturbateurs endocriniens chez les animaux :
 - amincissement de la coquille d'oeuf des oiseaux exposés **au DDT**
 - altération de la reproduction des phoques exposés **aux PCB**
 - altération du développement sexuel chez les alligators exposés **aux pesticides** en Floride,
 - effets sur la reproduction (féminisation) de certains poissons exposés aux effluents d'eaux usées de l'industrie du papier et de l'industrie chimique

Sources et voies d'exposition



- **Produits phytosanitaires:**

- Substances ubiquistes, de large utilisation.

- Exposition de la population générale par l'alimentation

- Exposition de la population générale et professionnelle par voie inhalée et cutanée.

- **Bisphénol A:**

- Substance ubiquiste, de large utilisation et identifiée comme PE; retrouvé dans les eaux de surface et dans les eaux souterraines avec des taux de quantification très significatifs dans tous ces compartiments.

- Exposition majoritaire de la population générale par l'alimentation.

- Exposition également par voie cutanée.

- **Perfluorés:**

- Substance ubiquiste, nombreuses applications industrielles.

- La voie d'exposition majoritaire est l'alimentation.

- Exposition par contact direct possible (jeunes enfants)



Sources et voies d'exposition

- **Phtalates:**

- Ubiquistes, plastifiants dans de nombreuses applications, fréquemment retrouvés dans tous les compartiments environnementaux.
- Utilisés dans de nombreux articles de consommation courante
- Exposition via l'air, les poussières, l'eau, la nourriture.

- **Polybromés (retardateurs de flamme)**

- Ubiquistes, incorporées dans divers matériaux.
- Exposition majoritairement via l'alimentation.
- Exposition aériennes par ingestion de poussières en suspension.

Autres substances suspectées PE

Produits domestiques

- L'ANSES a défini une liste de substances PE devant faire l'objet d'une évaluation prioritaire
- Les travaux d'évaluation des risques pour les usages identifiés ont été publiés par l'ANSES en 2015

<https://www.anses.fr/fr/content/perturbateurs-endocriniens-1>

- methyl tertiary butyl éther (MTBE)
 - PE de catégorie 1
 - Usage carburant
- O-phénylphénol (OPP)
 - PE de catégorie 2 selon les données européennes
 - 8 usages : nettoyant et désinfectant de surface ménager de surface, nettoyant sanitaire, désodorisant d'atmosphère pour les logements et l'habitacle de voitures, dégraissant pour métaux et d'insecticide





Niveaux de Dose?

- Faibles doses
- Relation Dose réponse non monotone

Effets néfastes?

Reprotoxicité
Carcinogénicité
Métabolisme
Immunotoxicité ...

Les PE : Nouveaux Challenges

Mode d'actions ?

(anti)oestrogenique
(anti)androgenique
(anti) thyroïde....

Fenêtre d'exposition

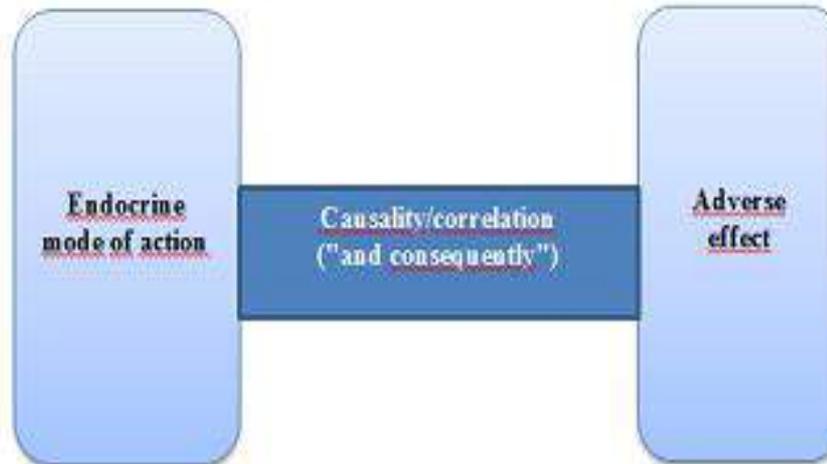
in utero,
périnatal,
puberté



Comment utiliser la définition d'un PE?

- *Effet néfaste* +
- *mode of action PE* +
- *plausibilité de la relation de causalité entre les deux*

Quelles critères?





Critères d'identification des PE - *proposition Anses*

La définition de l'OMS/IPCS est celle qui fait consensus internationalement.

Comme cela figure dans la **Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens** (SNPE), l'Anses recommande de distinguer les PE en trois catégories : PE « avérés », PE « présumés » et PE « suspectés » à l'image de ce qui est fait pour les substances cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques.

Il est nécessaire de proposer des **critères de classification** plus précis et opérationnelle (niveau de preuve et type d'étude utilisable pour évaluer le niveau de preuve).

L'Anses recommande que la classification d'une substance comme PE se fasse indépendamment du fait qu'elle soit PE pour la santé Humaine ou l'environnement.

AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « la définition de critères scientifiques définissant les perturbateurs endocriniens » (Anses, 2016).



Enjeux de santé publique

- Situation réelle d'exposition à un ensemble de substances
 - interaction de leurs effets : mêmes organes cibles et /ou les mêmes mécanismes d'action
 - connaissance des multi-expositions au cours de la vie – concept « exposome »
- Identification des PE :
 - Mécanismes d'action
 - Exposition :
 - période clef :
 - Avant la naissance (*in utero*) : phase de constitution des organes et du développement
 - Néonatale → Puberté



Les PE dans les politiques sanitaires françaises

Les 5 axes de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens

- soutenir la recherche pour mieux connaître les perturbateurs endocriniens et leurs effets sur la santé et l'environnement;
- développer l'innovation dans l'industrie, en stimulant la mise en œuvre de produits de substitution innovants et non toxiques ;
- renforcer l'expertise et lancer dès cette année l'analyse d'au moins huit substances chimiques par an suspectées d'être des PE;
- porter ce sujet majeur de santé publique au niveau européen et faire de la France un pays moteur de la protection de la santé et l'environnement en Europe ;
- améliorer l'information des citoyens, dans leur vie quotidienne comme sur les lieux de travail.

Stratégie nationale sur les PE



- Evaluation par l'Anses d'au moins 5 substances par an - Option de gestion du risque-
- Evaluation par l'Ansm d'au moins 3 substances, cosmétiques par an,
- Selection de substances à évaluer sur la base de 3 approches :
 - Approche “Dangers” (PE suspecté),
 - Approche “exposition d'une population sensible”, en particulier les enfants (jouets, articles puéricultures,...),
< études de marché, dossier d'enregistrement...
 - Exposition ubiquitaire : Approche bio-monitoring



Evaluation des risques sanitaires : Cas du hexane

n-hexane : hydrocarbure aliphatique. liquide incolore, très volatil, présentant une odeur caractéristique d'hydrocarbures.

Utilisé comme **solvant** (coupes pétrolières) dans divers secteurs industriels (peintures, colles, encres, produits d'entretien, plastiques, etc...)

Réglementations :

Classé reprotoxique de catégorie 2 selon le règlement CLP

Usages dans des produits de consommation :

- Des colles destinées aux travaux de bricolage (liquide et en aérosol)
- Des diluants pour colles,
- Des peintures,
- Des produits d'entretien pour le bois (encaustiques, cires),
- Des détachants textiles et cuir (ménagers et automobiles),
- Des produits rénovateurs des parquets en bois (décapants),
- Des produits imperméabilisants textiles et cuir,
- Des rénovateurs plastiques automobiles,
- Des désodorisants, parfums d'atmosphère,
- Le carburant automobile



Caractérisation des dangers

- Analyse critique des études disponibles
- Choix du ou des effets critiques sur la reproduction / populations cibles
- Les effets non reprotoxiques les plus sensibles ont été pris en compte.
- Pour chaque effet retenu, sélection d'une étude clef et d'une dose critique (e.g. NOAEL / LOAEL ou NOAEC/LOAEC)
- Pour un même effet, si plusieurs études de qualités et de niveau de preuve équivalent : la dose critique la plus faible a été retenue.
- Les populations sensibles à considérer pour l'ERS ont été discutées par rapport aux périodes d'exposition des études clefs (fertilité, développement,...).



Caractérisation des dangers

Etudes clefs	Effet	Espèce	Voie d'exposition	NOAEC / LOAEC	Population à considérer dans l'ERS
Nylen <i>et al.</i> , 1989	Fertilité Diminution du poids des testicules, atrophie des tubes séminifères	Rat	Inhalation 18h/j, 7j/sem pendant 60 jours	LOAEC = 3524 mg.m ⁻³	Adultes (hommes)
Mast <i>et al.</i> , 1988	Développement Augmentation du nombre de résorptions fœtales précoces et tardives par rapport aux contrôles historiques	Souris	Inhalation 20h/j, 5j/sem, du 6 ^{ème} au 17 ^{ème} jour de gestation	LOAEC = 700 mg.m ⁻³	Femmes enceintes
Ono <i>et al.</i> , 1982	Neurotoxique Modification de la conduction nerveuse périphérique	Rat	Inhalation 12h/j, pendant 24 semaines	LOAEC = 700 mg.m ⁻³	Adultes



Approche directe : Sélection des produits de consommation pour l'ERS

Produits dont l'utilisation est susceptible d'engendrer une exposition du consommateur (domestique / professionnel)



Produits pour lesquels des données (mesures d'exposition individuelles, composition) permettant de quantifier les expositions des consommateurs sont disponibles

- 10 types de produits de consommation (17 usages)
- Colles
 - Diluants colles
 - Peintures
 - Produits dégraissants ou lubrifiants pour métaux
 - Produits désodorisants d'atmosphère
 - Produits rénovateurs pour plastiques automobiles
 - Produits détachants pour textiles
 - Produits imperméabilisants pour textiles
 - Produits décapants pour le bois
 - Produits d'entretien du bois (encaustiques, cires)
 - Insecticides
 - Carburant

Approche directe : exemple du produit d'entretien du bois en aérosol



- Il s'agit d'encaustiques ou de cires en aérosol destinés à nettoyer, dépolir et entretenir les bois cirés.
- Population considérée : générale et professionnelle
- Voie d'exposition prise en compte : inhalation
 - Très forte volatilité du n-hexane
 - Calculs préliminaires ayant montré une exposition très majoritaire par inhalation (> 99%)
- Approche retenue : modélisation des expositions



Caractérisation des risques sanitaires



Mise en évidence de 3 situations :

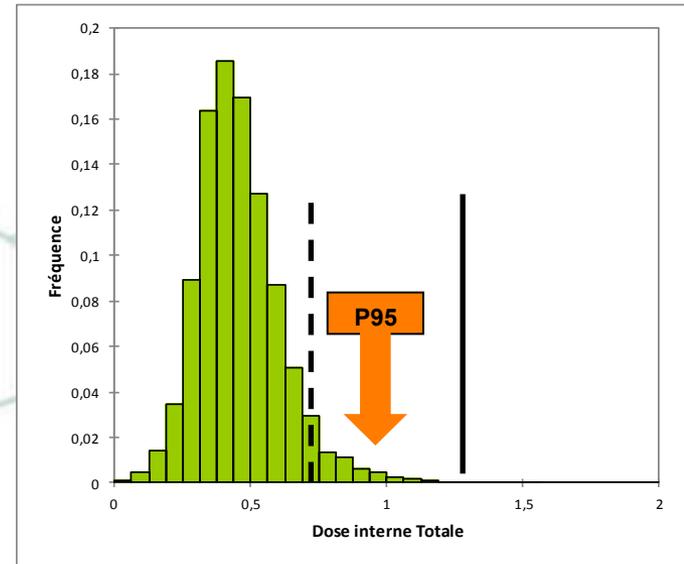
Situation présumée à risque

Situation à risque

Situation à risque négligeable

Situation intermédiaire (exposition significative)

« Risque présumé » lorsque les données d'exposition ont été modélisées et « à risque » lorsque les données d'exposition ont été mesurées.



Mise en évidence de situations qualifiées « d'intermédiaires », une exposition concomitante à la substance *via* d'autres sources (e.g. manipulation d'autres produits de consommation contenant la substance) pourrait conduire à des situations à risque (ou présumées à risque) pour le consommateur.

Résultats de l'évaluation des risques sanitaires



N°	Scénarios	Population cible	Risque développement	Risque fertilité	Risque neurotoxique	Remarques
13	Produit imperméabilisant textiles et cuir ménager en aérosol	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque Probabilité faible (2 %)	NC	NC	Diminuer la concentration à 0,1% massique permet d'écarter le risque
14	Produit liquide décapant bois	Femmes enceintes	Il existe des situations présumées à risque Probabilité très élevée (100 %)	NC	NC	Diminuer la concentration à 0,1% massique permet d'écarter le risque
15	Produit d'entretien du bois en aérosol	Femmes enceintes	Situation intermédiaire	NC	NC	Diminuer la concentration à 0,1% massique permet d'écarter le risque
		Femmes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable	
		Hommes adultes	NC	Le risque est négligeable		
16	Produit insecticide en aérosol	Femmes enceintes	Le risque est négligeable	NC	NC	-
		Femmes adultes	NC	NC	Le risque est négligeable	
		Hommes adultes	NC	Le risque est négligeable		



Connaissances relatives aux données de contamination et aux expositions par des composés de la famille des Perfluorés (tome 2)

Note d'accompagnement
Rapport d'étude

Mars 2016 - Administration EPA

Merci pour votre attention!



Connaissances relatives à la réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des Phthalates (Tome 3)

Note d'accompagnement
Rapport d'étude

Mars 2016 - Administration EPA



Évaluation des risques sanitaires des substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes dans les produits de consommation : le cis-CTAC

(n° CAS 51229-78-8)

Avis de l'Anses
Rapport d'évaluation collective

Mai 2012 - Administration EPA



Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine

Tome 1

Avis de l'Anses
Rapport d'évaluation collective

Mars 2013 - Administration EPA





« Périnatalité et risques
toxiques »
UMR-I01 (INERIS UPJV)
Présentation des études

Dr Hafida Khorsi-Cauet

JEA 2016 - Amiens le 27/09/16





Projets PestiDig et PrébioDig



maîtriser le risque |
pour un développement durable |



JEA 2016 - Amiens le 27/09/16





PestiDig-PrébioDig

Impact d'une exposition
chronique à un pesticide, le
Chlorpyrifos, associé ou non à
un prébiotique, l'inuline, sur le
microbiote intestinal et ces
conséquences sur le profil
métabolique: approches
in vivo (rat)
et
in vitro (SHIME®)

JEA 2016 - Amiens le 27/09/16

CONTEXTE : Pesticides

« substances phytopharmaceutiques utilisés pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes jugés indésirables »

Directive 91/414/CEE

Différents usages

- Agricole
- Domestique
- Vétérinaire

1000 substances appartenant à 150 familles chimiques différentes

Classification

→ Selon la cible	→ Selon la structure chimique
Herbicide, Fongicide, Parasiticide, Insecticide.	Organochlorés, Organophosphorés, Carbamates, Pyréthroïdes...

1^{ère} voie d'entrée des pesticides: **Alimentation**

65,9% des fruits et légumes contiennent des résidus de pesticides détectables

Etude de l'Alimentation Totale Française 2. ANSES juin 2011

Substance lipophile capable de passer la barrière placentaire

Whyatt et al., 2005/2009, Barr et al., 2010



CONTEXTE : Pesticides

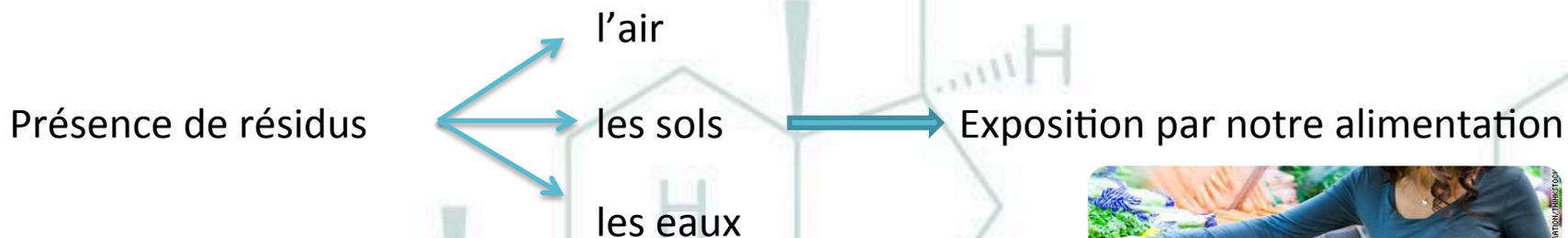
Position de la France

1^{er} utilisateur au niveau européen
4^{ème} au niveau mondial



Position de la Picardie

Surface Agricole Utile (SAU) représente 69% du territoire régional dont 55% de grandes cultures
(Agreste Ministère de l'Agriculture 2007)



CONTEXTE : Pesticides



Mise en évidence de résidus dans le méconium → exposition *in utero*



Concept de Barker (1980's) sur la programmation métabolique

Cette exposition précoce pourrait perturber le développement de plusieurs organes/ systèmes et avoir des conséquences à long terme sur la santé de l'individu avec le développement de pathologies liés au tube digestif et/ou métabolisme.

Déterminer l'impact des pesticides sur l'intégrité de l'appareil digestif, et son association directe ou indirecte avec le syndrome métabolique.

Choix du Pesticide et du Prébiotique

Le Chlorpyrifos ou CPF

Insecticide, Organophosphorés

Usages

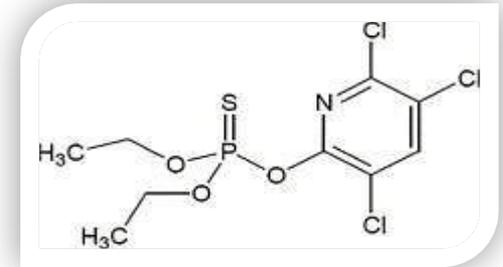
Cultures fruitières et légumières, vignes, désinfection des sols agricoles, des locaux et matériels de transport d'animaux d'élevage. (Agritox 2005)

Caractéristiques

barrière placentaire

lipophile (Whyatt et al., 2005/2009, Barr et al., 2010)

effets sanitaires bien décrits : neurotoxique et reprotoxique (Cochran. 2005/ Sams. 2010)



↳ Effets sur le système digestif ?

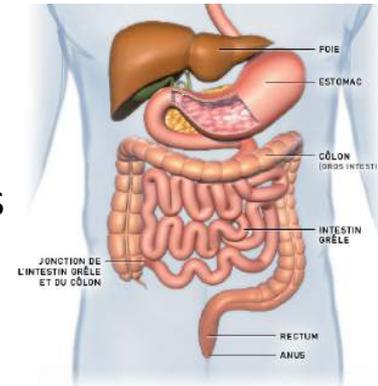
Le Chlorpyrifos ou CPF

Effets sur le système digestif peu documentés à l'heure actuelle

→ Étude *in vitro* sur la perméabilité intestinale (Tirelli, 2007)

Importance du microbiote intestinal

- Écosystème dynamique de bactéries, champignons, levures et virus
- Relation symbiotique avec interactions mutualistes basées sur des bénéfices nutritionnels (Neish, 2009)
- Dysbiose état lié à certaines maladies métaboliques et inflammatoires (Cani et al, 2009; Fava et al., 2011)



Projet **PESTIDIG** (2010-2013)

→ **CPF**

- Troubles de la prise de poids corporel;
- Altération de la morphométrie intestinale;
- **Dysbiose du microbiote intestinal;**
- Translocation bactérienne accrue;
- Altération de la perméabilité épithéliale...

Joly et al., 2013,2014,2015

Projet **PREBIODIG** (2013-2015)

Protection par un
PREBIOTIQUE?

→ **Inuline (inu)**

Les prébiotiques

Concept défini par Gibson et Roberfroid (1995)

*Ingrédients alimentaires **non digestibles** mais dont la **fermentation** au niveau du côlon **stimule** sélectivement **la croissance et/ou l'activité** d'un ou d'un nombre limité de **groupe(s) bactérien(s)** améliorant ainsi la santé de l'hôte.*

Présent dans de nombreux aliments

Ail, oignon, asperge, poireau, artichaut, banane...

Plusieurs types de prébiotiques

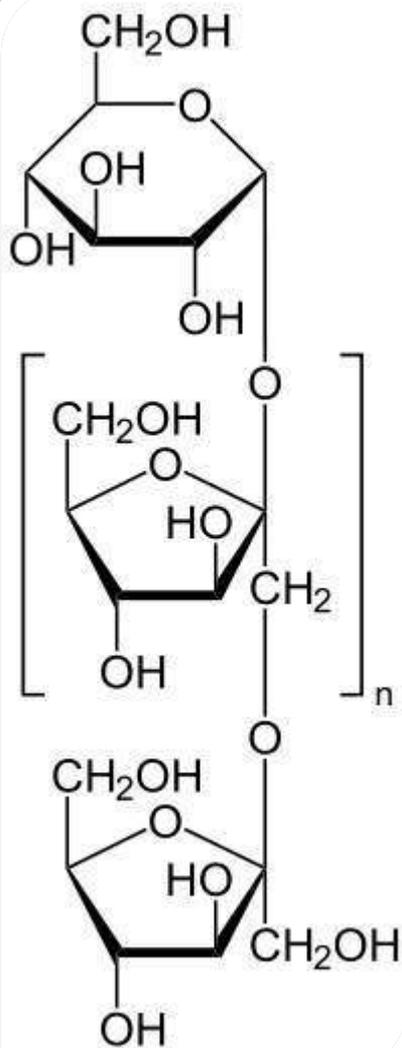
GOS

XOS

Fructanes



L'inuline ou inu



- Fibre soluble
- Extraite de la racine de Chicorée (*Chicorium intybus*)
- Unités de fructose
Liaison β 2-1
Résidu terminal glucose
- Utilisation industriel (pouvoir sucrant (DP<10), agent texturant...)
- Substrat des Bifidobactéries et Lactobacilles





Objectifs de Recherche

A) *L'exposition orale au pesticide a-t-elle des effets sur le système digestif en particulier sur le microbiote intestinal? Ces effets peuvent-ils être corrigés par l'utilisation d'un prébiotique tel que l'inuline?*

B) *Une exposition précoce au pesticide peut-elle perturber le métabolisme de l'individu et induire une installation progressive du diabète et/ou de l'obésité via une modulation de la microflore intestinale? Cette perturbation du métabolisme peut-elle être corrigée par l'inuline?*

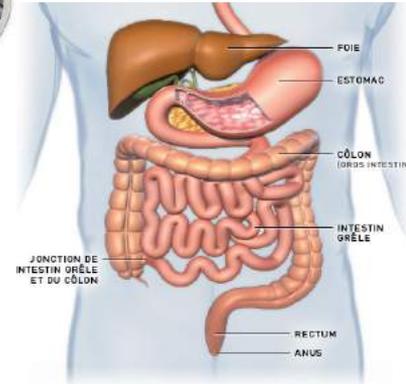
- Durant deux périodes critiques du développement *in utero* et *postnatale*,

Modèles d'études

in vivo



in vitro



Côlon ← Estomac

Rates gestantes exposées

Système digestif artificiel
(SHIME®)

Impacts du chlorpyrifos (CPF)
± prébiotique (inu)

CPF :
1, 3,5 et 5 mg/kg/j
± Inuline :
10 g/L

Modèle *in vivo*



Exposition
in utero



Exposition du
nouveau né :
lactation



Exposition de
l'enfant : exposition
propre



Naissance

Sevrage

Adulte

J1

J21

J60

GESTATION

LACTATION

POST-SEVRAGE

G0

G21

Gavage quotidien des génitrices

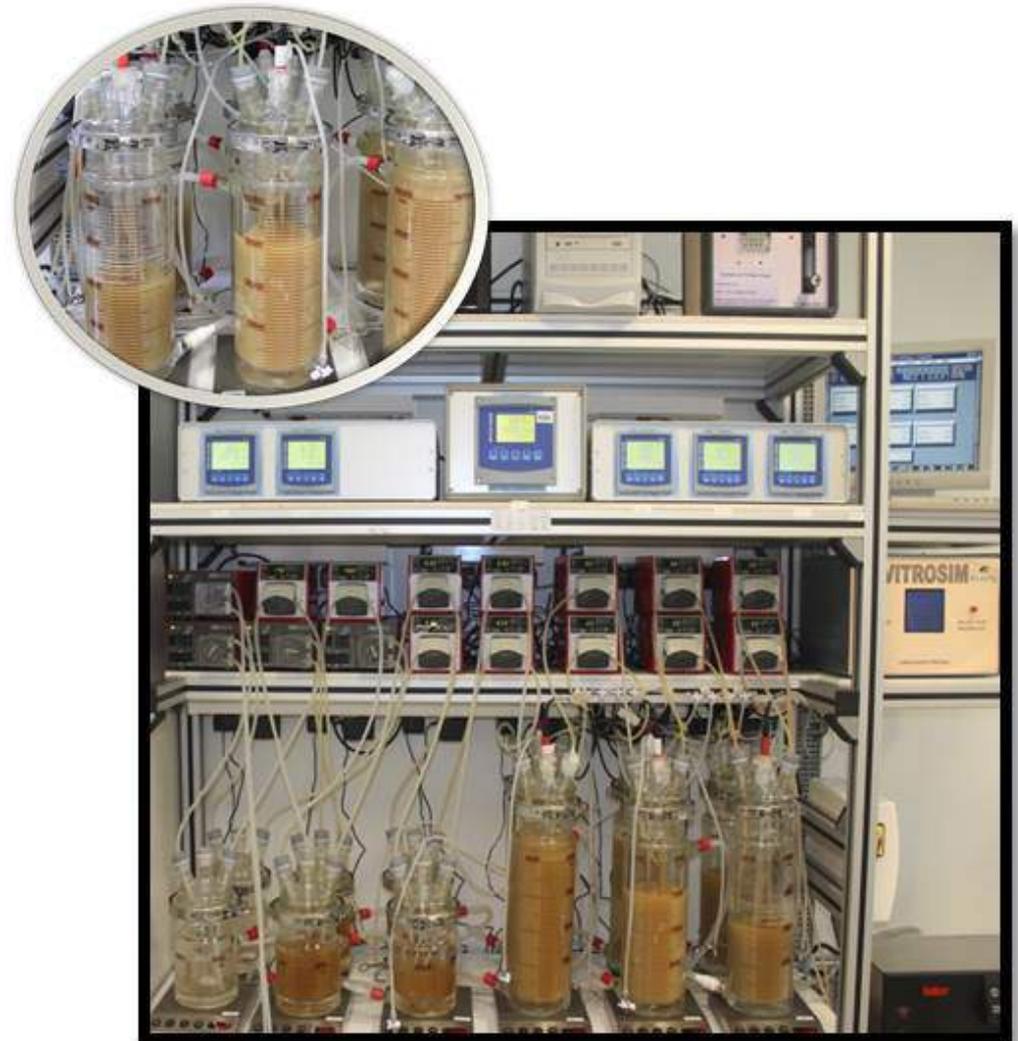
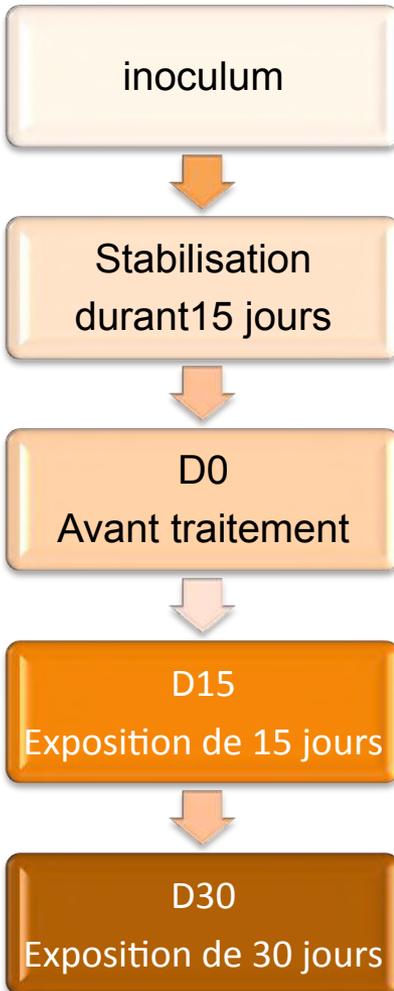
Gavage des ratons

Modèle *in vitro*

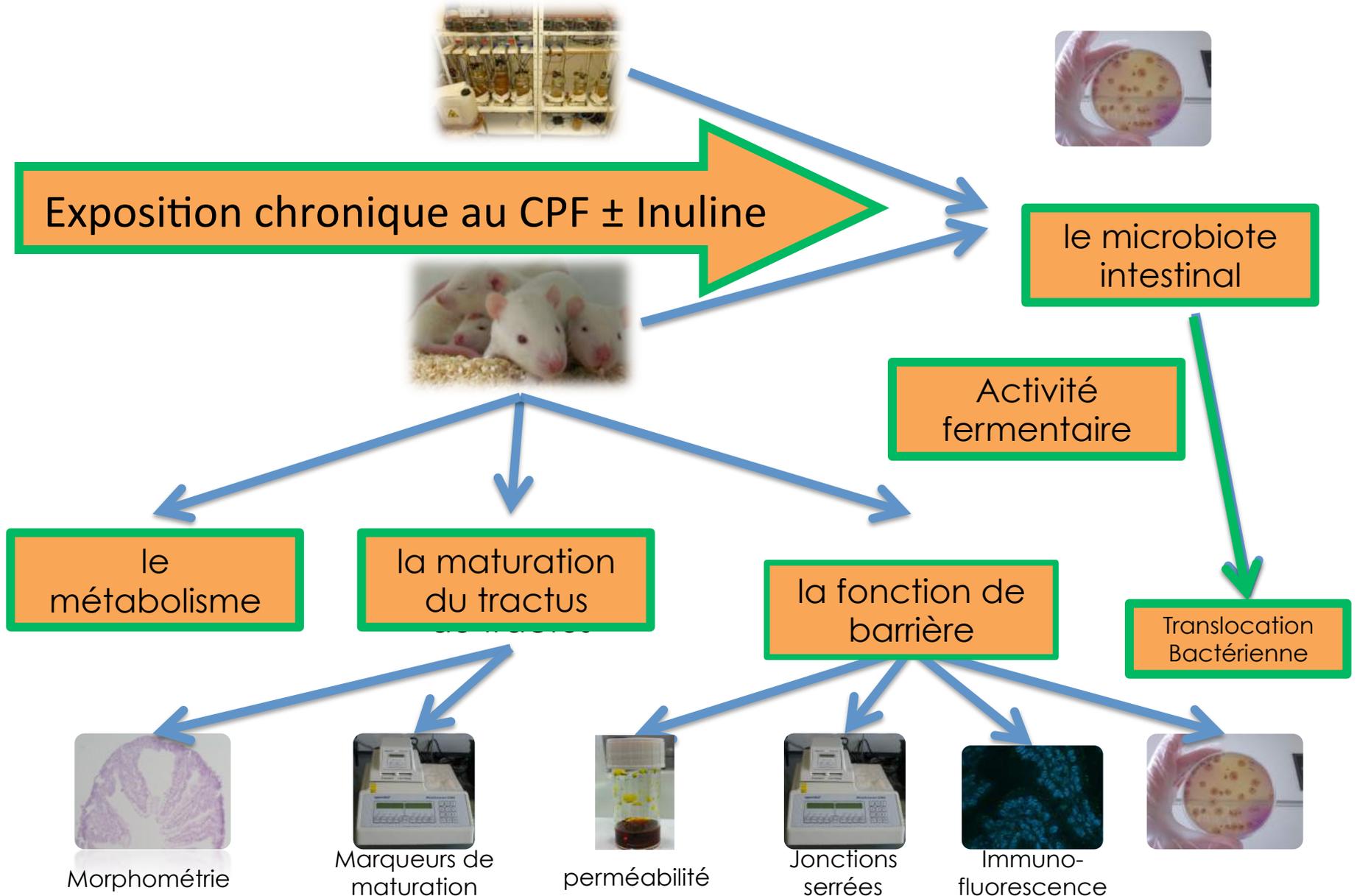
SHIME® (Simulator of Human intestinal microbial ecosystem)

Molly et al., 1994

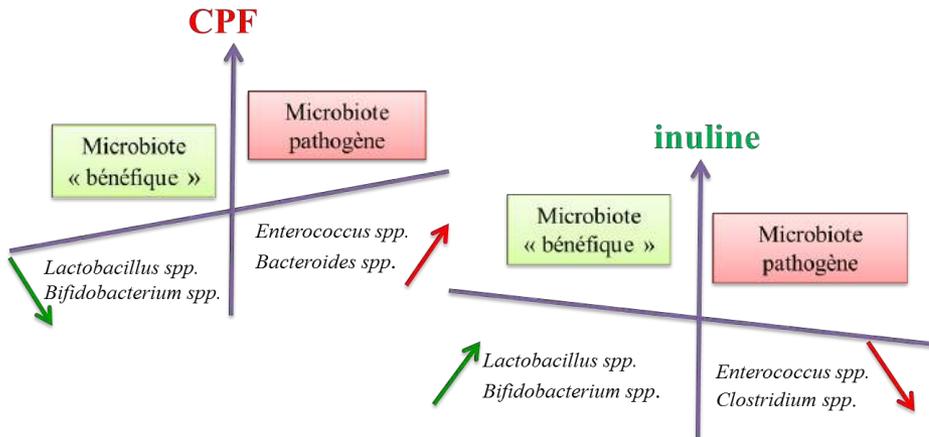
Méthodologie



Paramètres mesurés

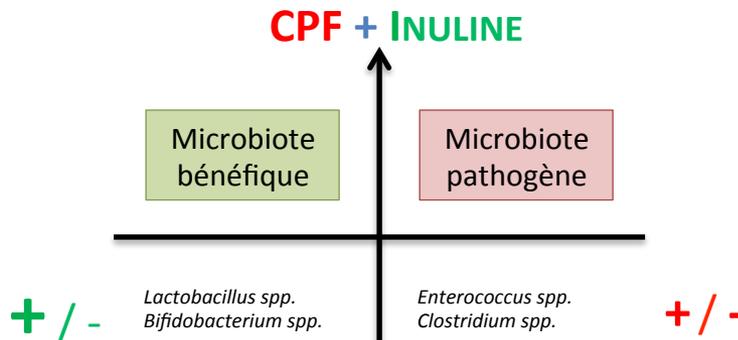


Résultats: Microbiote *in vitro*



L'exposition chronique au CPF seul modifie la composition du microbiote intestinal entraînant une **DYSBIOSE**.

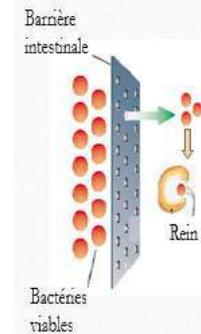
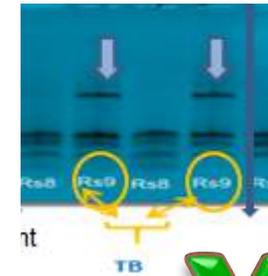
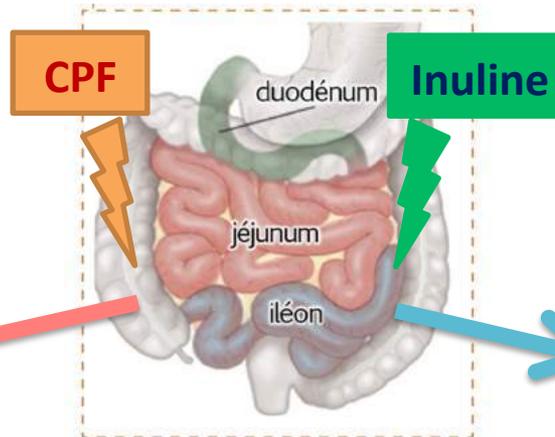
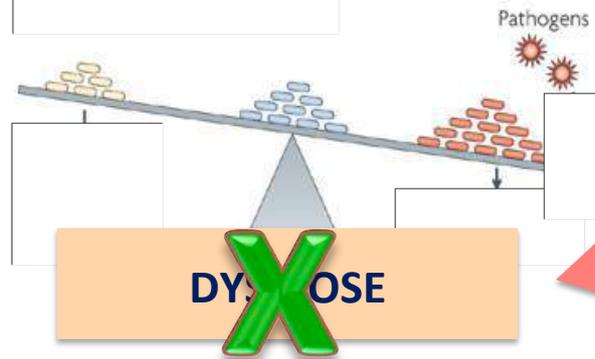
L'exposition chronique à l'inuline seule module la composition du microbiote intestinal entraînant un effet **PREBIOTIQUE**.



La co-exposition chronique du CPF et de l'inuline permet de conserver l'**HOMEOSTASIE** bactérienne.

Résultats: Microbiote *in vivo*

Résultats à J21



Translocation bactérienne
Perméabilité accrue

L'effet protecteur de l'inuline est confirmé *in vivo* et annule les effets du CPF

- Sur le microbiote
- Sur la perméabilité intestinale et la translocation bactérienne

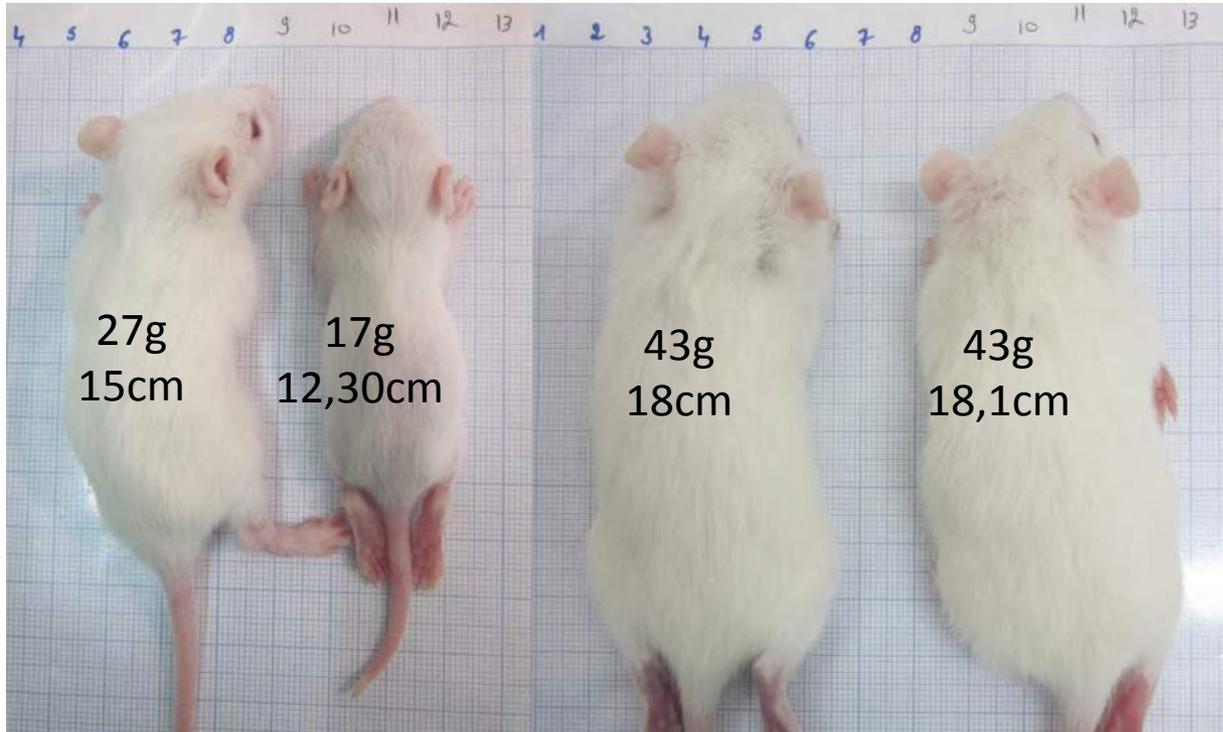
- Effet prébiotique de l'inuline validé (butyrogène) quelque soit la dose de CPF

Résultats: Effet sexe

Ratons ♂ CPF5

Ratons ♀ CPF5

Ratons CPF0
♂ ♀



27g
15cm

17g
12,30cm

43g
18cm

43g
18,1cm

56,48g
19,85cm

55,97g
19,81cm

moyennes sur 69 petits

Problématique des pesticides perturbateurs endocriniens

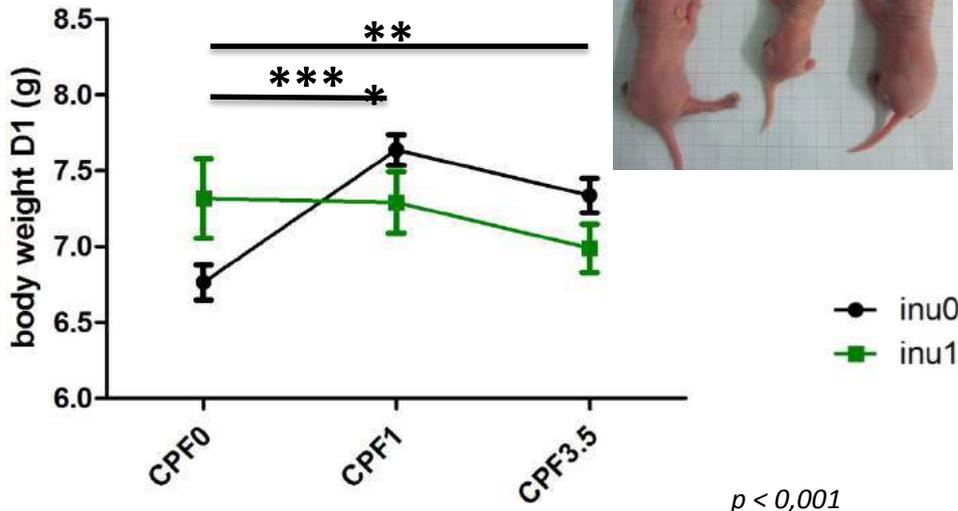
Résultats: Phénotypiques et Métaboliques

CPF

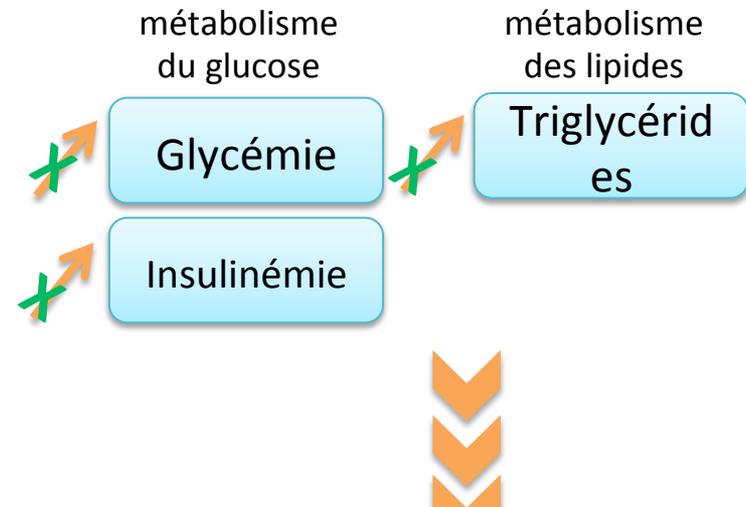
Inuline

Poids naissance

moyenne ± SEM



Âge jeune adulte

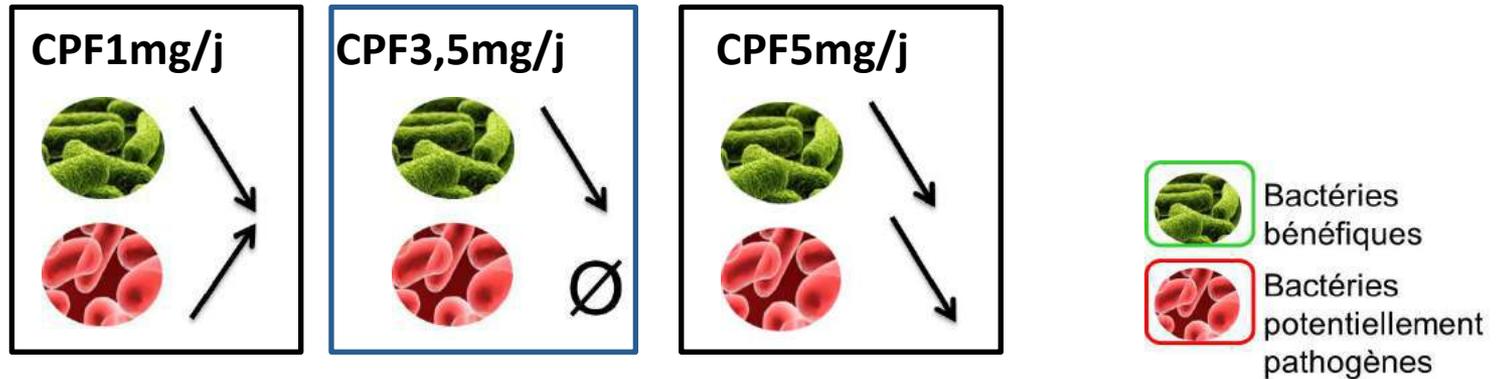


Joly et al. 2014

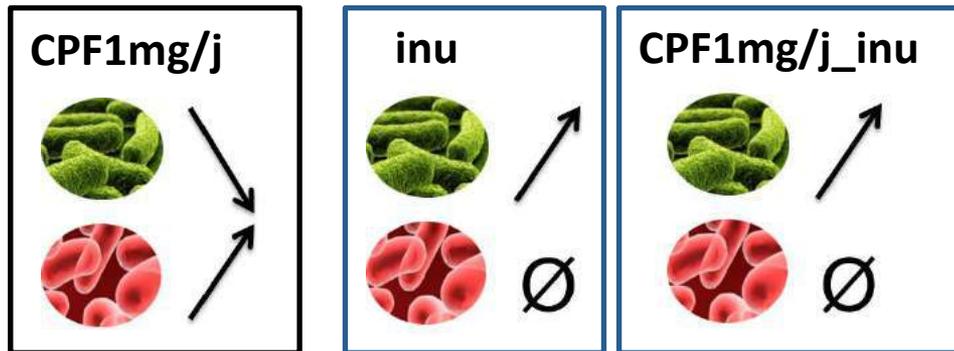
La co-exposition chronique du CPF et de l'inuline aide à maintenir une HOMEOSTASIE corporelle et métabolique
L'inuline prévient ainsi l'apparition de marqueurs du syndrome métabolique et de l'obésité.

En résumé...

L'exposition orale au pesticide a-t-elle des effets sur le système digestif en particulier sur le microbiote intestinal?



Ces effets peuvent-ils être corrigés par l'utilisation d'un prébiotique tel que l'inuline?



En résumé...

Une exposition précoce au pesticide peut-elle **perturber le métabolisme** de l'individu et induire une installation progressive du diabète et/ou de l'obésité via une modulation de la microflore intestinale? Cette perturbation du métabolisme peut-elle être corrigée par l'inuline?



Exposition précoce et continue

CPF

Âge jeune adulte



glycémie



insulinémie



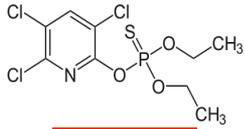
TG

INULINE

Paramètres métaboliques

La co-exposition chronique du CPF et de l'inuline aide à maintenir une **HOMEOSTASIE** corporelle et métabolique
L'inuline prévient ainsi l'apparition de marqueurs du syndrome métabolique et de l'obésité.

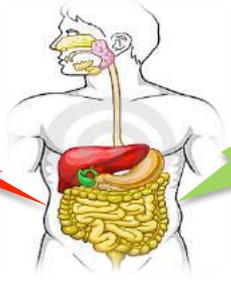
PERSPECTIVES



CPF



Inuline



PREVENTION

OBSERVATIONS

HYPOTHESE

EFFET SANTE

Dysbiose

Perméabilité
Immaturité

Translocation

Poids élevé à la
naissance

Poids faible à la
naissance

Effet sexe

Dérèglement
métabolique

Inflammation bas
grade

Diabète
gestationnel

RCIU

Perturbateur
endocrinien

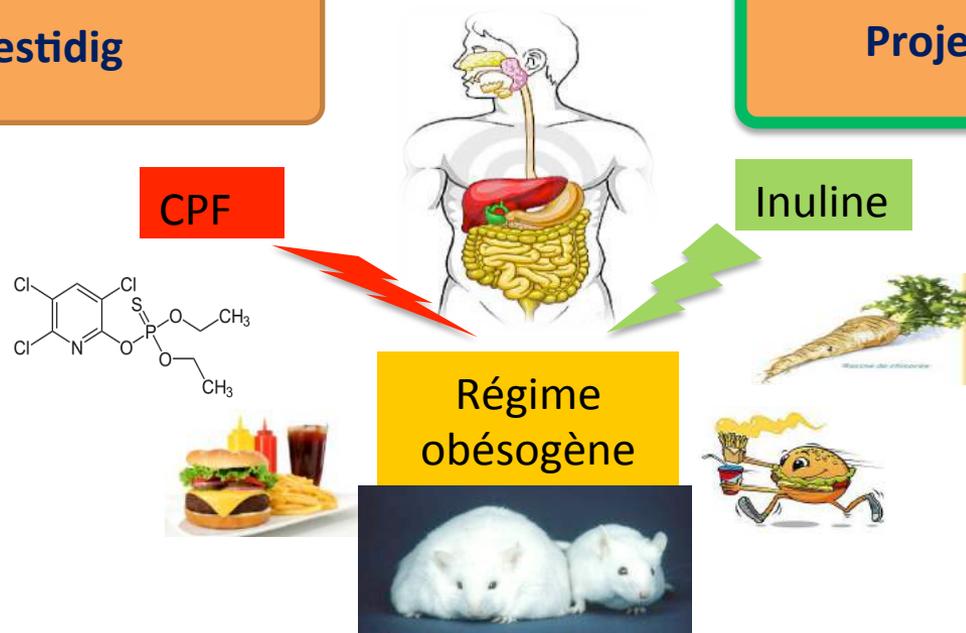
Etat
prédiabétique

**OBESITE
DT2
syndrome
métabolique**

PERSPECTIVES

Projet Pestidig

Projet PrébioDig



Projet PestiMétabo (2016-2019)

« Impact de l'exposition chronique aux **PESTIcides** lors d'une **alimentation hyperlipidique** en supplémentation ou non à des **prébiotiques** sur le **bilan énergétique** : Rôle du **microbiote intestinal** dans le développement des **maladies MÉTABOLiques** »

CONCLUSION

**Exposition chronique au CPF
Faible dose / Dès la conception**

**Deux modèles complémentaires
in vivo (rat) / *in vitro* (SHIME®)**

Impact pesticide sur microbiote

**Approche nutritionnelle de
prévention**

**Régime obésogène pour
amplifier l'effet**



« Périnatalité et risques
toxiques »
UMR-I01 (INERIS UPJV)
Présentation des études

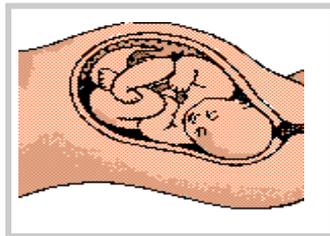
Pr Karen CHARDON

JEA 2016 - Amiens le 27/09/16



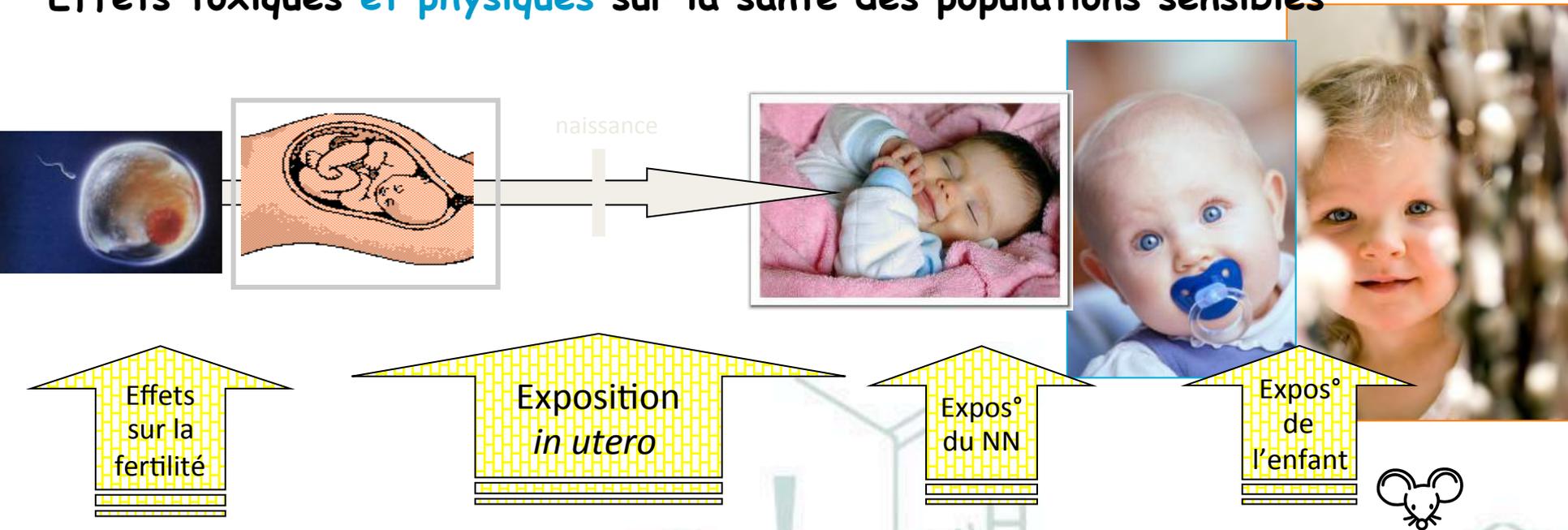


• Effets sanitaires
des agents toxiques et physiques
de l'environnement
chez les populations sensibles :
femmes enceintes, nouveau-nés et enfants...





Effets toxiques et physiques sur la santé des populations sensibles



2 pôles d'intérêt

✓ Pesticides

✓ Thermique - Champs électromagnétiques



Méco Expo

Utilisation du Méconium pour estimer l'Exposition aux pesticides des nouveau-nés Picards



maîtriser le risque
pour un développement durable



Région
Hauts-de-France

JEA 2016 - Amiens le 27/09/16



CONTEXTE : Pesticides

France

75 000 tonnes / an

3^e consommateur mondial

1^{er} consommateur européen

➤ *Plan Ecophyto 2018*

➤ *Plan National Santé Environnement 1, 2, 3*



La Picardie

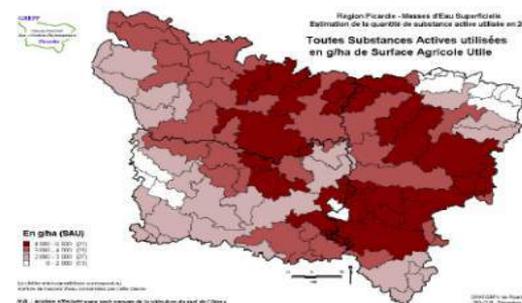
➤ **Région agricole fortement utilisatrice de pesticides**

4 288 tonnes / an (278 molécules)*

91% : en agriculture

8% : particuliers et jardiniers amateurs

1% : usages professionnels non agricoles **



* DRAAF, 2011 ** GREPP, 2002
JEA 2016 - Amiens le 27/09/16

CONTEXTE : effets / pop sensibles ?



- ✓ **Cancers**
- ✓ **Neurotoxiques**
- ✓ **Perturbateurs endocriniens**

→ **Développement ?**



- Sensibilité des organes en développement
- Capacité enzymatique limitée à détoxifier les produits chimiques

➤ **Picardie : Taux de natalité élevé**

- 13/1000 habitants
- 3^e région métropolitaine



CONTEXTE : l'exposition ?

Evaluation :

Questionnaire, mesure atmosphérique → Dose externe « exposition »



Urine, Sang



Dose interne « imprégnation »



Aigue
Invasif

Grossesse : 9 mois => exposition CHRONIQUE



Réceptacle des 6 derniers mois de grossesse : expo chronique



Grande quantité
Non invasif

meconium

Présentée comme une matrice permettant une bonne sensibilité de détection (Ostrea et coll., 1999)

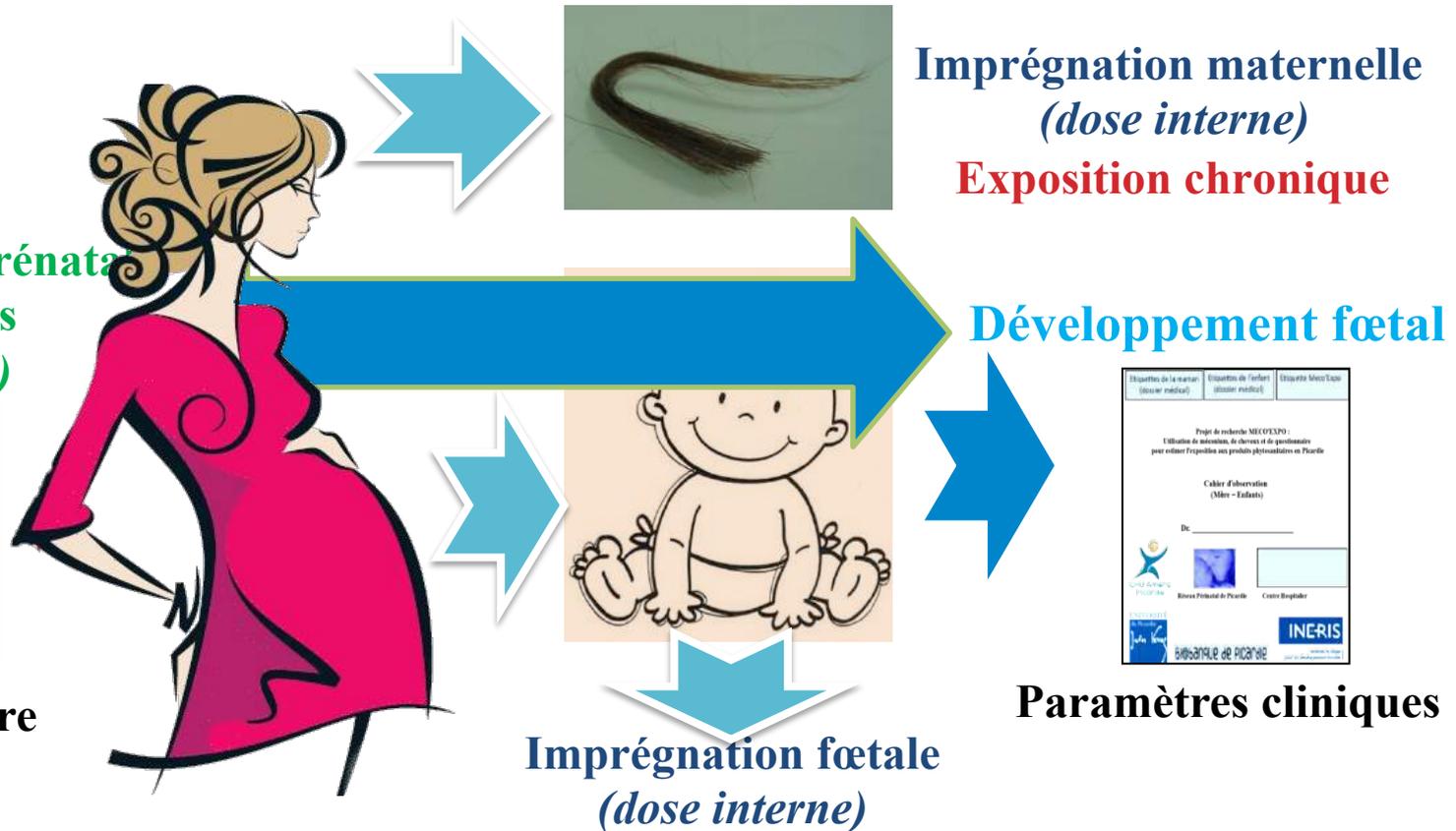
Pesticides ?



ETAPES du projet

- ✓ Tester la faisabilité de l'utilisation du méconium pour estimer l'exposition prénatale aux pesticides;
- ✓ Effets à la naissance (terme, poids...);
- ✓ Décrire les imprégnations (questionnaires d'exposition et cartographie) des populations sensibles ;

Méthode : outils



Imprégnation maternelle
(dose interne)

Exposition chronique

Développement fœtal

Paramètres cliniques

Imprégnation fœtale
(dose interne)

Exposition chronique

Exposition prénatale
aux pesticides
(dose externe)

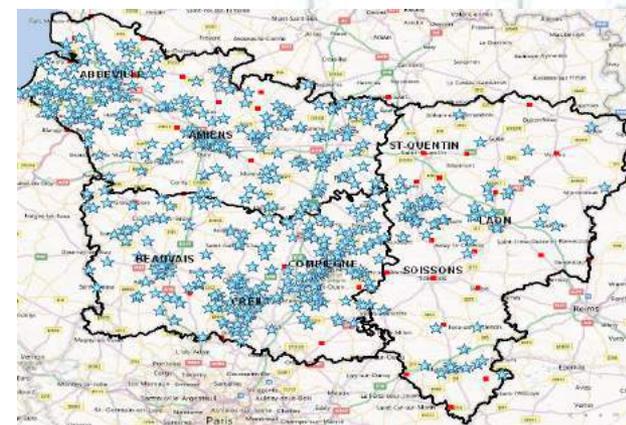
Questionnaire form with fields for 'Date de la consultation', 'Nom du patient', and 'Adresse'. It includes the title 'Projet de recherche MICOPESTO' and logos for 'Université de Picardie' and 'INERIS'.

Questionnaire

Clinical observation form titled 'Cahier d'observation (Mère - Enfant)'. It includes fields for 'Date' and 'INERIS' logo.



RESULTATS



cohorte

- ✓ 993 couples mamans bébé (11 maternités)
- ✓ Age maternelle: 29 ± 5 ans
- ✓ Tabagisme : 30%
- ✓ Activité professionnelle : 68%
- ✓ 51% ♂ 49% ♀



Paramètres cliniques	Moyenne (SD)
Terme (AG)	$39,3 \pm 1,3$
Poids (g)	3340 ± 492
Taille (cm)	$49,5 \pm 2,1$
Périmètre crânien (cm)	$34,4 \pm 1,4$

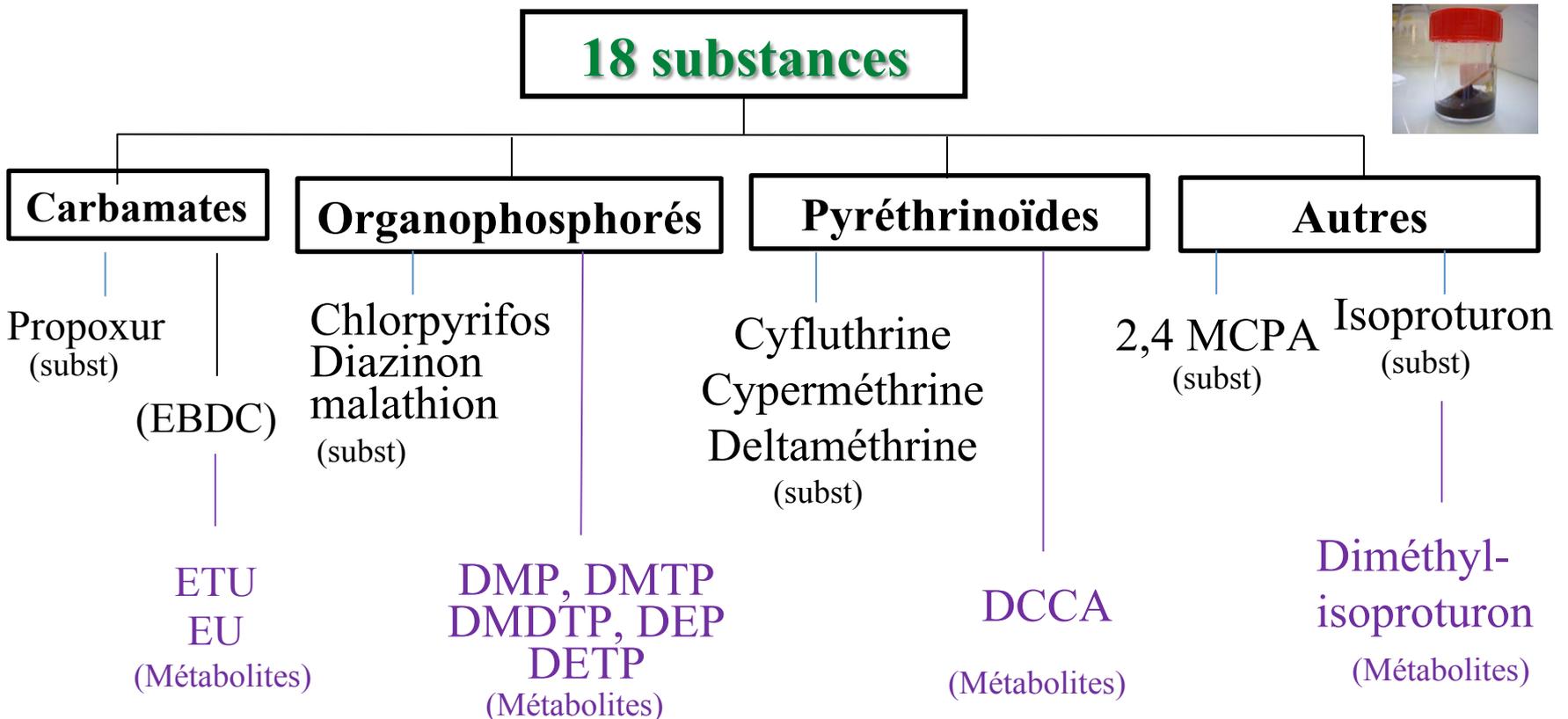
Imprégnation aux pesticides

Importance de leur utilisation en Picardie (SRPV 2006)

Toxicité sur le développement fœtal

Intégration de ces substances dans d'autres études

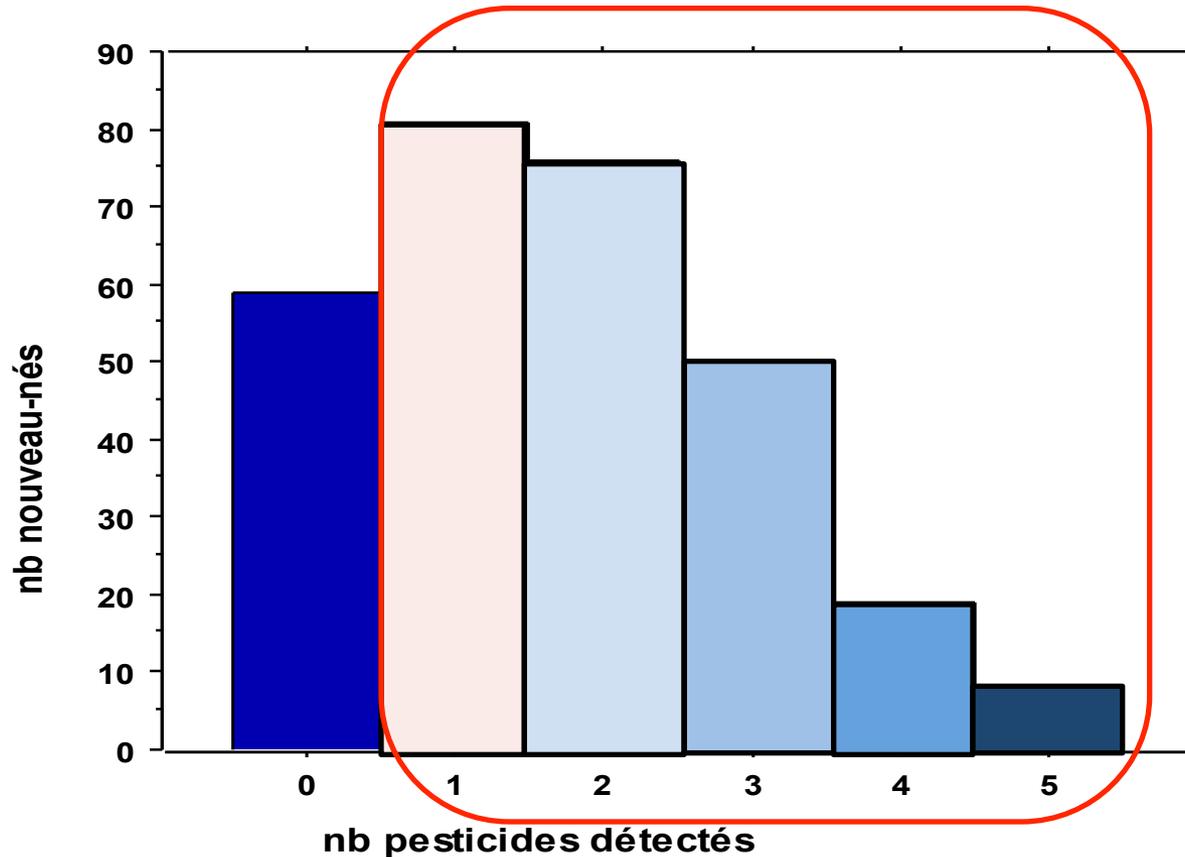
✓ 18 substances recherchées



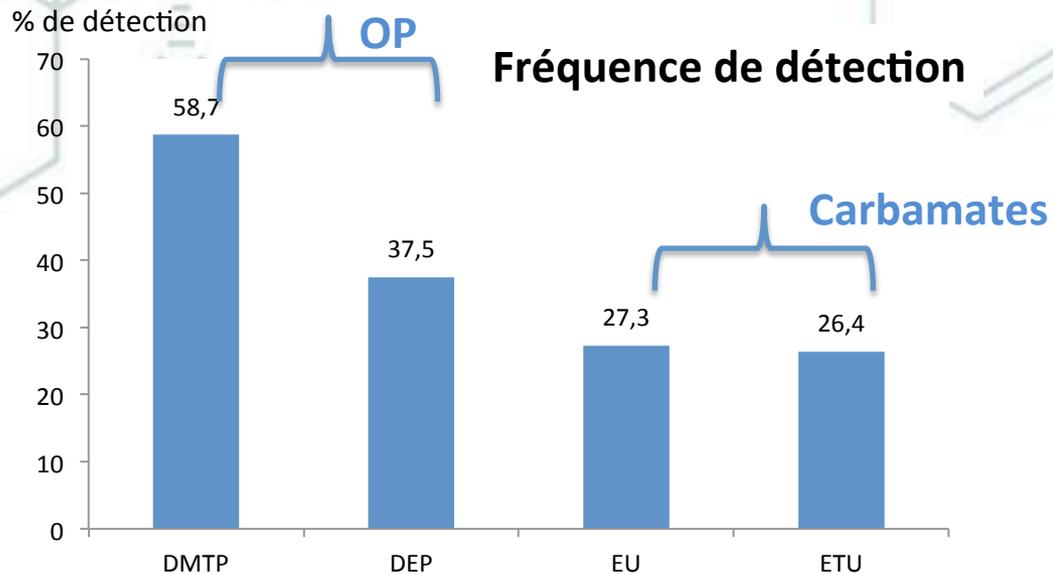
462 échantillons

Non imprégnés 15%

85% Imprégnés

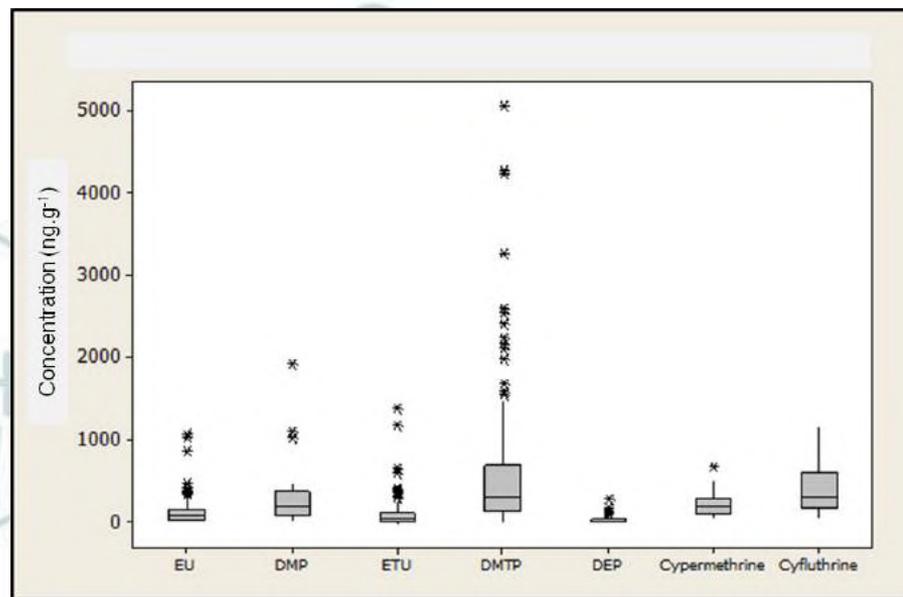


Répartition des nouveau-nés en fonction du nombre de pesticides détectés dans le méconium



DMTP: diméthylthiophosphate
 DEP : diéthylphosphate
 EU: étylène urée
 ETU: étylène thiourée

- ✓ DMTP > DEP > EU > ETU
- ✓ pyréthriinoïdes : peu fréquent mais forte []
- ✓ [pest] moy = 454,7ng/g
- ✓ → 5µg/g !





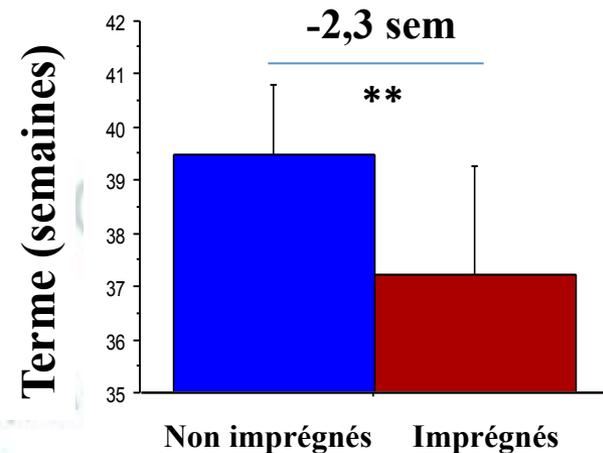
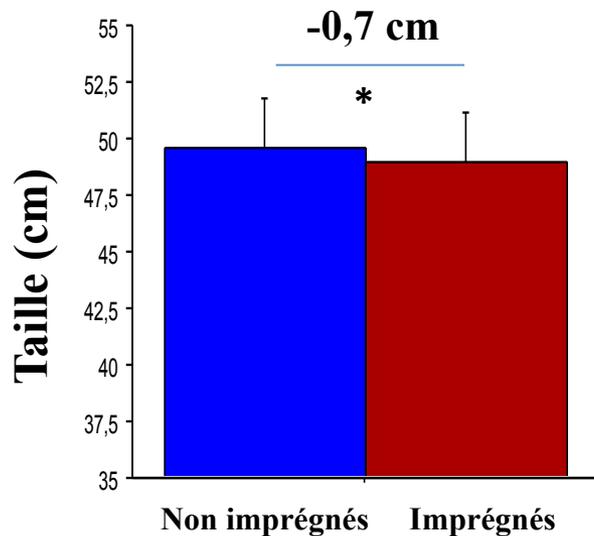
Relations dosages & paramètres cliniques

n = 293

✓ ETU : ↗ risque microcéphalie (OR = 4,7 [1,2-18,1])
fongicide agricole (betteraves +++)

✓ pyréthrinoides : ↘ taille de naissance

✓ pyréthrinoides : ↘ terme de naissance



Pyréthrinoides totaux recherchés

Deltaméthrine

insecticide à usage domestique (chiens)
et agricole (pdt, céréales)



PERSPECTIVES

➔ Poursuivre le dosage des méconium
Et l'analyse des effets sur paramètres morphologiques

➔ Effets sur le sommeil et la respiration du NN prématuré

*Etude PhysioMéco
(2014-2017)*

Agence Nationale de la Recherche

ANR



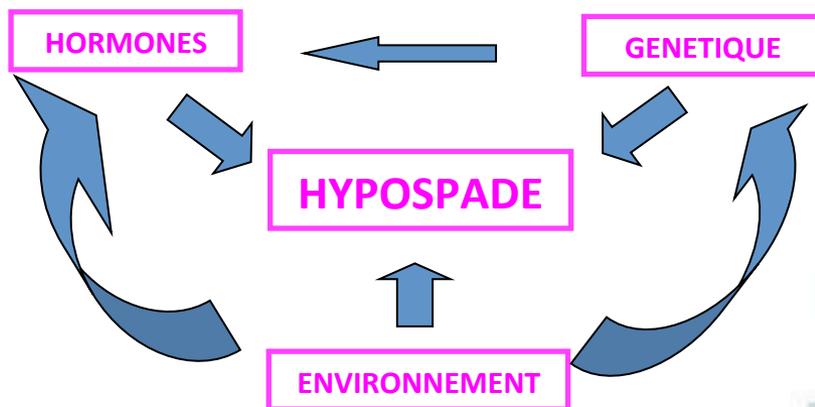
Hypo Meco

Etude cas témoin de l'influence de l'exposition aux pesticides sur la survenue de l'hypospade chez le nouveau-né en Picardie

JEA 2016 - Amiens le 27/09/16

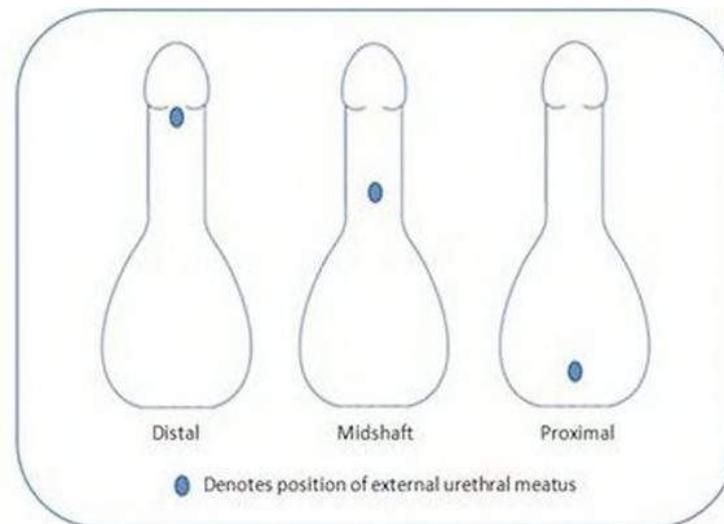
CONTEXTE : Hypospade

- Malformation congénitale la plus fréquente de la verge
- Insuffisance de virilisation du bourgeon génital (avant 16 SA)
- « hypo » = dessous et « spade » = ouverture, en grec



• **Augmentation** du nombre de cas depuis les dernières décennies
fréquence x 2 ; 1/250 (Actualité de l'hypospade, Dr Demède 2008)

Classés en fonction de la localisation du méat urétral





Méthode : outils

INCLUSIONS : mars 2011-mars 2014

Information et Consentement parental

Nouveau né hypospade - 3 témoins NNés garçon non hypospade

-Terme comparable : < ou > à 35 SA

-Nés même mois, même maternité

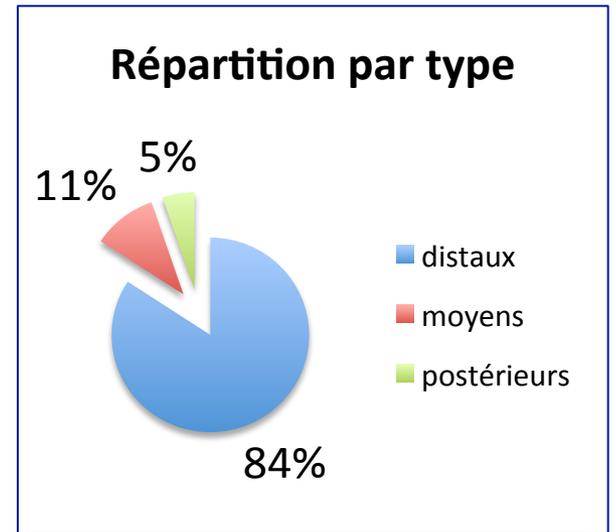
-Exclusions :

- . poly malformation ou maladie sévère associées,
- . parents mineurs ou déchus de leur droits parentaux

- **Questionnaire médical (ATCD et ex clinique OGE)**
- **Questionnaire parental : profession, alimentation, habitudes de vie, habitat**
- **Bilan hormonal pour les cas**
(FSH,LH, T, 17OHP à J1 et FSH,LH,AMH, T à 6sem)
- **Recueil méconium et cheveux de la mère (étude en cours)**

RESULTATS

- 57 hypospades -162 témoins
- 48 distaux
- 9 proximaux (6 moyens, 3 postérieurs)
- TND associé dans 10,5% des H
(vs 2 % des témoins : OR=5,8;IC95%[1.4-8.2])



Facteurs de risques (analyse univariée)

	H	HD	HP
Primiparité	0.03	-	-
Faible Poids Naissance	0.001	0.01	0.04
Faible taille Naissance	<0.01	-	-
Taille mère	-	0.05	-
Poids élevé père	0.03	0.01	-
IMC père	0.04	0.03	-
ANTCD med père	<0.001	<0.001	-
ANTCD famille H	0.04	0.01	-
Anx dom	0.02	0.01	-
JEM	0.007		

Table 3. Facteurs néonataux et parentaux de la cohorte (analyse univariée)

	GT (162)	GH (57)	GHD (48)	GHP (9)
	n, moyenne (ET) [données manquantes] p: OR [95%CI]			
FACTEURS NÉONATAUX				
Terme (SA)	39.3 (1.5) [2]	38.3 (1.82)[11]	39.3 (1.7)[11]	39.2 (2.6)[0]
PN (g)	3307.8 (428.71)[0]	3099.5 (560.8)[0]	3131.9 (549.2)[0]	3050.0 (641.2)[0]
Taille (cm)	49.6 (2.2) [14]	48.2 (2.8) [0]	48.33 (2.9) [0]	48.17 (2.0)[0]
PC (cm)	34. (1.4)[1]	34.3 (1.8) [0]	34.3 (1.35) [0]	33.9 (1.8) [0]
Petit PN (n)	4 [0]	9 [0]	6 [0]	2 [0]
Petite taille N (n)	7 [12]	9 [0]	6 [0]	2 [0]
Primiparité (n)	51 [6]	20 [11-3.7]	1.8 [0.9-3.5]	NA
FACTEURS MATERNELS				
Age (a)	28.7 (5.5) [1]	29.7 (5.4) [1]	29.7 (5.5) [1]	29.5 (5.2)[0]
Taille (cm)	165.8 (6.6) [11]	164.2 (6.6) [4]	165.6 (6.5) [3]	167.5 (5.8) [1]
Poids (kg)	67.9 (17.3) [15]	64.56 (15.3) [6]	63.0 (12.6) [5]	73.1 (24.9) [1]
IMC (kg/cm ²)	24.7 (5.7) [13]	23.9 (5.5) [4]	23.7 (5.1) [3]	25.8 (7.6) [1]
IMC > 25 (n)	64 [13]	16 [4]	13 [3]	3 [1]
Médication (n)	21 [10]	13 [6]	11 [5]	2 [1]
ATCD médicaux (n)	46 [5]	18 [4]	15 [3]	3 [1]
Age des ménarches (n)	12.96 (1.5) [125]	12.9 (1.7) [18]	12.9 (1.8) [25]	13.2 (1.5) [3]
Contraception (n)	114 [21]	37 [10]	32 [9]	5 [1]
Pilule contraceptive (n)	101 [2]	31 [13]	28 [11]	3 [2]
Fausse couches (n)	44 [13]	15 [6]	13 [4]	2 [2]
Activité professionnelle PP (n)	86 [11]	32 [6]	27 [5]	5 [0]
Folate et/ou Vitamins PP (n)	47 [29]	10 [11]	9 [10]	1 [0]
Tabagisme PP (n)	50 [11]	16 [4]	15 [6]	1 [0]
FACTEURS PATERNELS				
Age (a)	31.4 (6.8) [21]	32.5 (6.5) [6]	32.4 (6.5) [5]	33.5 (6.8) [1]
Age > 40 a (n)	15 [21]	9 [7]	7 [6]	2 [1]
Taille (cm)	177.8 (6.7) [48]	177.3 (6.0) [12]	176.7 (5.9) [9]	179.1 (6.8) [2]
Poids (kg)	83.4 (13.5) [84]	77.6 (12.4) [11]	76.5 (11.6) [18]	83.5 (15.4) [3]
IMC (kg/cm ²)	26.3 (4.4) [83]	24.6 (3.4) [22]	24.4 (3.3) [18]	25.5 (4.5) [4]
IMC > 25 (n)	38 [85]	15 [23]	13 [18]	2 [4]
Médication (n)	4 [65]	8 [18]	7 [16]	1 [2]
ATCD médicaux (n)	12 [54]	17 [12]	16 [10]	1 [2]
FACTEURS FAMILIAUX				
TND (n)	14 [49]	2 [10]	2 [8]	0 [2]
Trouble de la fertilité (n)	0 [51]	1 [9]	1 [7]	0 [2]
Hypospadias (n)	3 [49]	5 [8]	5 [7]	0 [1]
Animaux domestiques (n)	85 [12]	2 [11-4.5]	2 [11-6.2]	1 [0]

GH: groupe hypospadias, GT: groupe témoin, GHD: GH distaux, GHP: GH proximaux (moyen + postérieur), PN: poids de naissance, PC: périmètre crânien à la naissance, *inférieur à 5ème percentile ajusté à l'âge maternel et sexe du nouveau-né, M: maternel, P: paternel, ATCD: antécédents, PP: per partum, TND: testicule non descendu, NA: non applicable

Facteur de risque : analyse multivariée

- Faible poids de naissance
(OR=23,4 [1,1-508,7] p= 0.05)
- ATCD médicaux paternels
(OR=9,7 [2,4-39,5] p< 0.001)
- ATCD fx d'hypospade
(OR=12,5 [1,2-128,9]; p=0.05)
- Animaux domestiques
(OR = 2,2 [1,1-4,5]; p = 0.02)
- Utilisation de Produits cosmétiques pour les cheveux
OR = 5.5 [1.0-30.4]; p = 0.05
- Travail maternel exposant aux PE (JEM)
OR = 9,0 [1,4-58,5]; p= 0.02

Table 4. Analyse multivariée de l'association entre les facteurs de risque néonataux et parentaux et le type et la sévérité de l'hypospade (distal et proximal)

FACTEURS DE RISQUE	OR	95% CI
GH vs GT (82 valid cases)		
Facteurs néonataux		
Petit PN \$	23.4*	1.1-508.7
Petite TN \$	0.5	0.0-8.1
Primiparité	1.5	0.4-5.8
Facteurs parentaux		
Médication maternelle	1.8	0.4-8.0
Folate et/ou vitamines PP	1.5	0.4-5.7
IMC maternel>25	1.1	0.3-4.2
IMC paternel	0.9	0.6-1.1
Age paternel>40	1.1	0.2-6.3
ATCD médicaux paternel	9.7***	2.4-39.5
ATCD familiaux d'hypospade	12.5*	1.2-128.9
ATCD familiaux de TND	0.8	0.1-6.2
Animaux domestiques	4.5*	1.1-18.6
GHD vs GT (78 cas)		
Facteurs néonataux		
Petit PN \$	99.0*	1.9-5223.0
Petite TN \$	0.2	0.0-5.1
Primiparité	0.9	0.1-5.6
Facteurs parentaux		
Médication maternelle	3.3	0.6-18.5
Folate et/ou vitamines PP	2.9	0.6-14.6
IMC maternel>25	1.0	0.2-4.8
Fausse couches	0.5	0.1-2.6
IMC paternel	0.8	0.7-1.0
ATCD médicaux paternel	23.3***	3.9-140.5
ATCD familiaux d'hypospade	24.2*	1.6-375.4
ATCD familiaux de TND	1.4	0.1-14.5
Animaux domestiques	7.3*	1.3-42.9
GHP vs CG (117 cas)		
Facteurs néonataux		
Petit PN \$	13.9	0.4-522.7
Petite TN \$	0.3	0.0-11.7
Primiparité	5.9	0.8-44.0
PC	0.5*	0.3-0.9
Facteurs maternels		
Prise de poids PP >12 kg	0.1	0.0-1.1
Contraception orale	0.1*	0.0-0.6

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

\$inférieur à 5ème percentile ajusté à l'âge maternel et sexe du nouveau-né, GH: groupe hypospadias, GT: groupe témoin, GHD: GH distaux, GHP: GH proximaux (middle + posterior), PN: poids de naissance, PC: périmètre crânien à la naissance, ATCD: antécédents, PP: *per partum*, TND: testicule non descendu

Remerciements



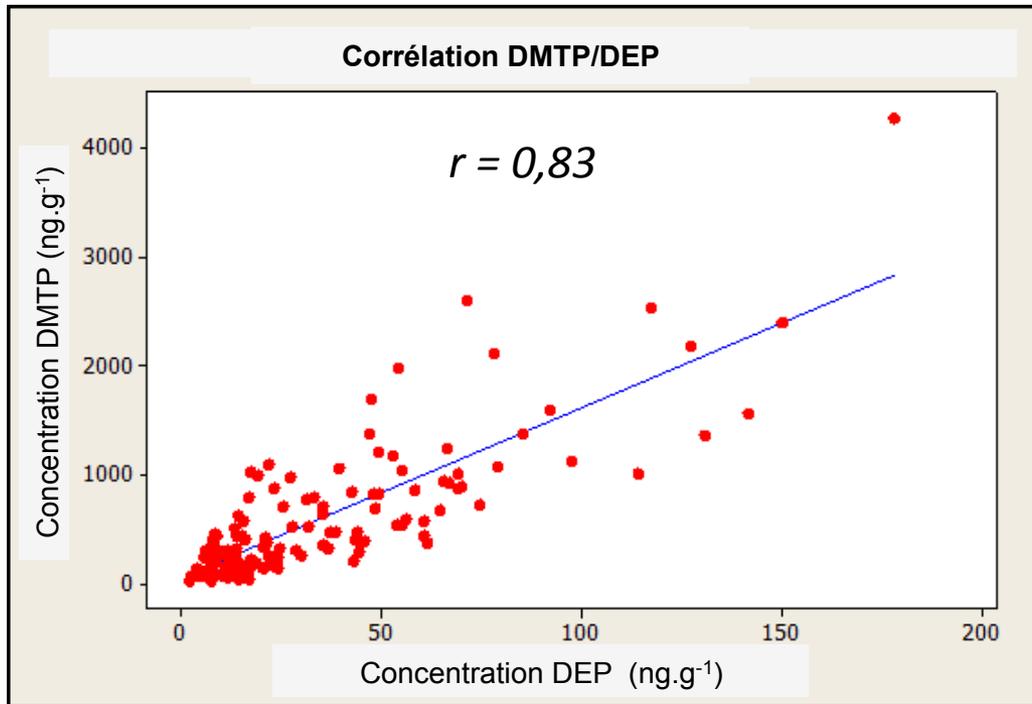
- Réseau de périnatalité picard et Maternités
- Amiens (CHU (Dr Deguines, Pr Tourneux), clinique Pauchet Amiens (Dr Brulé), CH Abbeville (Dr Karzazi)
- CH Creil (Dr Carpentier, Dr Armougon), Compiègne (CH Clinique-Dr Dubesset),
- CH Saint-Quentin (Dr Al Hawari), CH Chauny (Dr Tellai), CH Péronne (Dr Alexandru), CH Château Thierry (Dr Khannou) et leurs équipes



*maîtriser le risque |
pour un développement durable*

Imprégnation du fœtus : Méconium

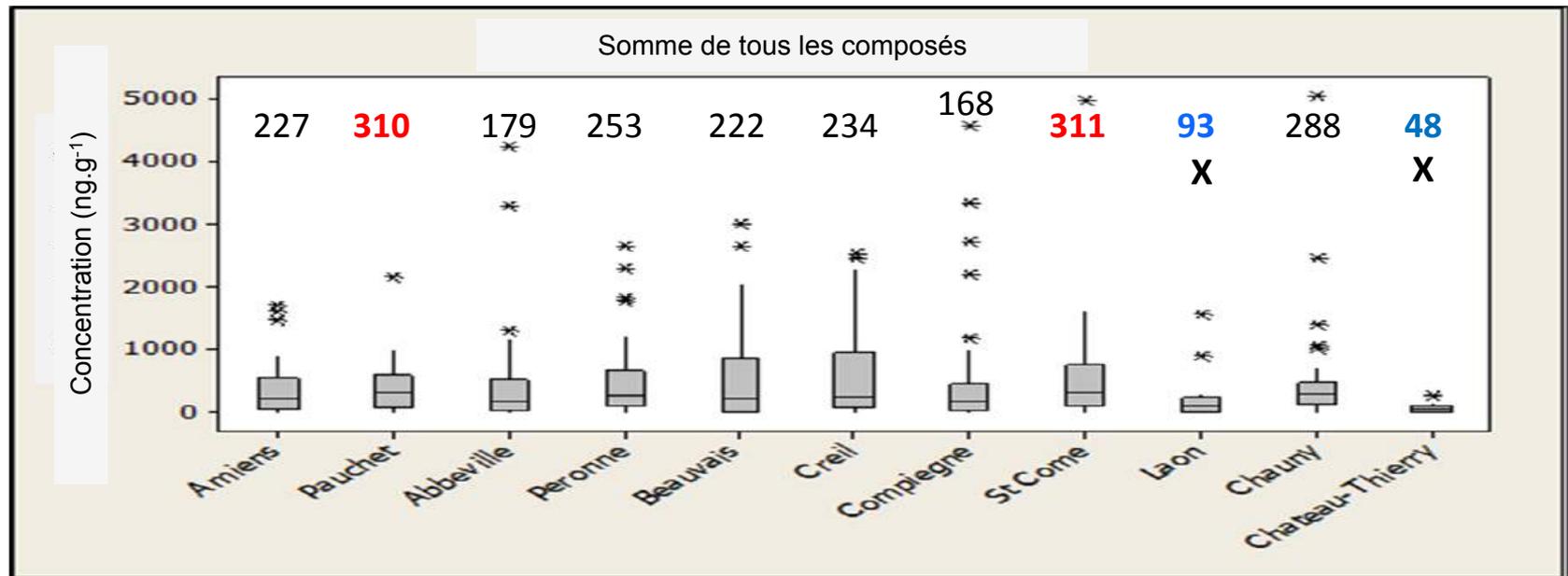
❖ Corrélation entre les différents composés quantifiés :



Forte corrélation entre les métabolites dialkylphosphates

Imprégnation du fœtus : Méconium

❖ Comparaison entre les différents centres de prélèvement :

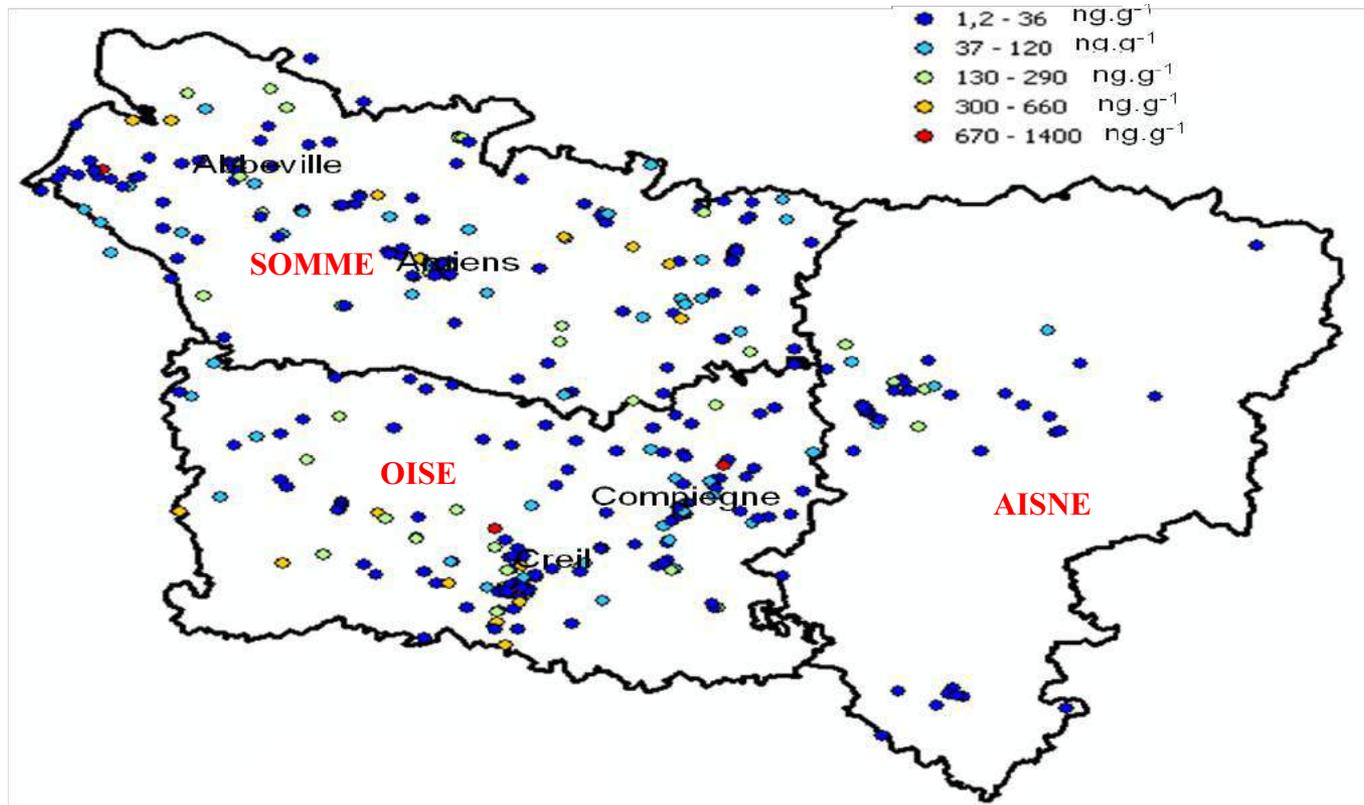


- ❖ Contamination la plus importante dans les 2 cliniques privées:
St-Côme (Compiègne) et Pauchet (Amiens) → médianes supérieures à 300 ng.g⁻¹
- ❖ Contamination la moins importante pour 2 CH de l'Aisne
Château-Thierry (48 ng.g⁻¹) et Laon (93 ng.g⁻¹)

Imprégnation du fœtus : Méconium

❖ Géolocalisation des données :

Métabolites carbamates: EU + ETU

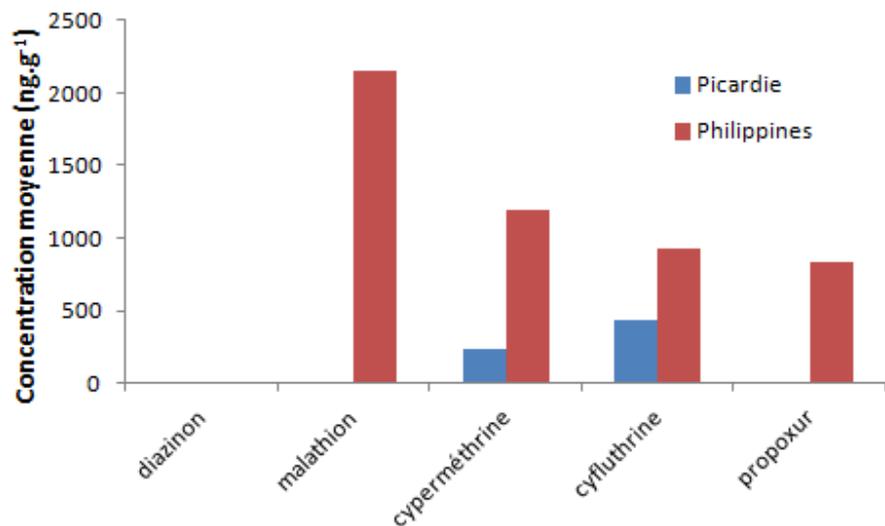


Pas de corrélation spatiale mise en évidence entre les concentrations mesurées

Imprégnation du fœtus : Méconium

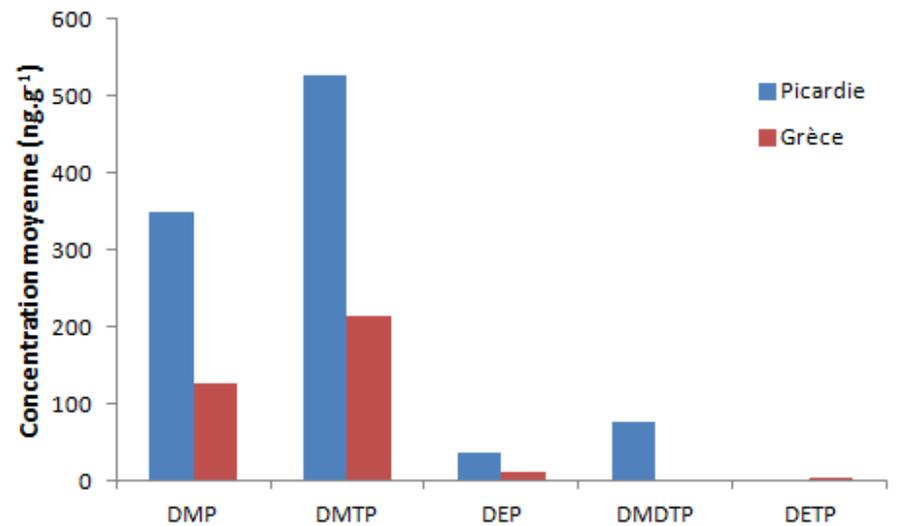
❖ Comparaison des concentrations mesurées en pesticides dans le méconium pour différents pays :

Pesticides parents



Concentrations + élevées aux Philippines

Métabolites (dialkylphosphates)



Concentrations + élevées en Picardie

(Bielawski et al., 2005) (Whyatt et al., 2001; Tsai et al., 2009) et al., 2009)
Variations importantes en fonction des pays et de la population étudiée



Etat des connaissances sur les Perturbateurs Endocriniens dans l'air extérieur et intérieur

Elodie Moreau-Guigon,
Fabrice Alliot et Marc Chevreuil

Ecole Pratique des Hautes Etudes
Laboratoire Hydrologie et Environnement
UMR 7619 METIS-PARIS

JEA 2016 - Amiens le 27/09/16



Diversité des micropolluants émis dans l'air

Molécules diffusées dans l'environnement : > 100 000

⇒ Molécules de la Directive Cadre sur l'Eau ou émergentes
composés organiques semi-volatils (COSV)

☒ **Plastifiants** : *phtalates* , *bisphénol A*

☒ **Tensio-actifs** : *alkylphénols (OP&NOP)*

☒ **Polluants organiques persistants** : *polychlorobiphényles*

☒ **Retardateurs de flamme** : *diéthyl éthers polybromés*,

bromobisphénol A

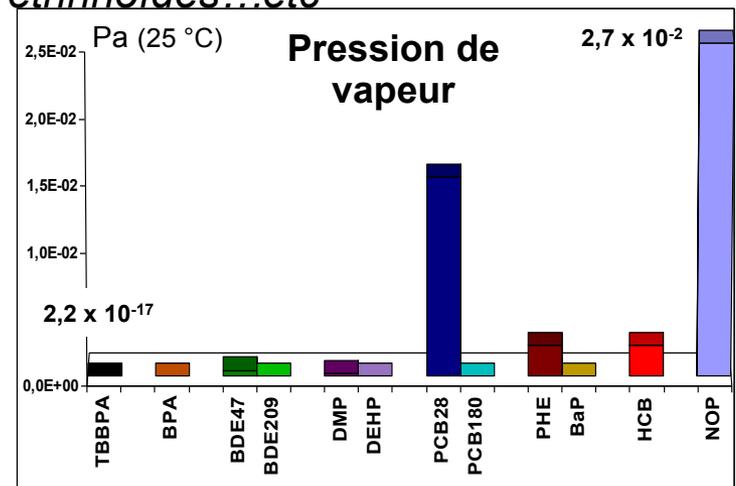
☒ **Produits issus de synthèse accidentelle** : *HAP* , *chlorobenzènes*

☒ **Conservateurs** : *parabènes*, *triclosan*

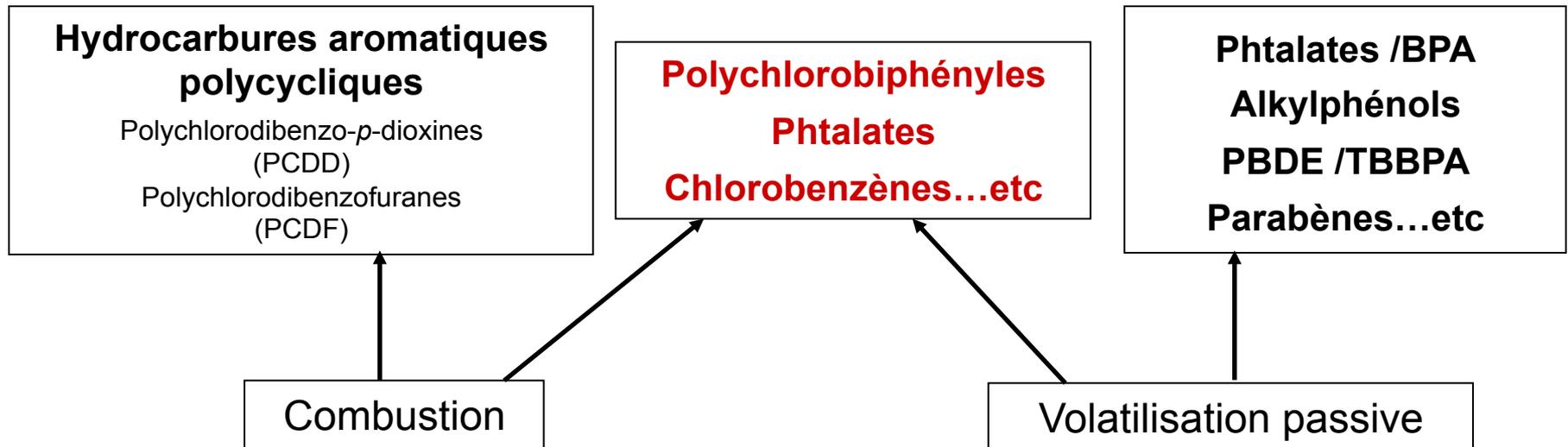
☒ **Pesticides** : *organochlorés*, *pyréthrinoïdes...etc*



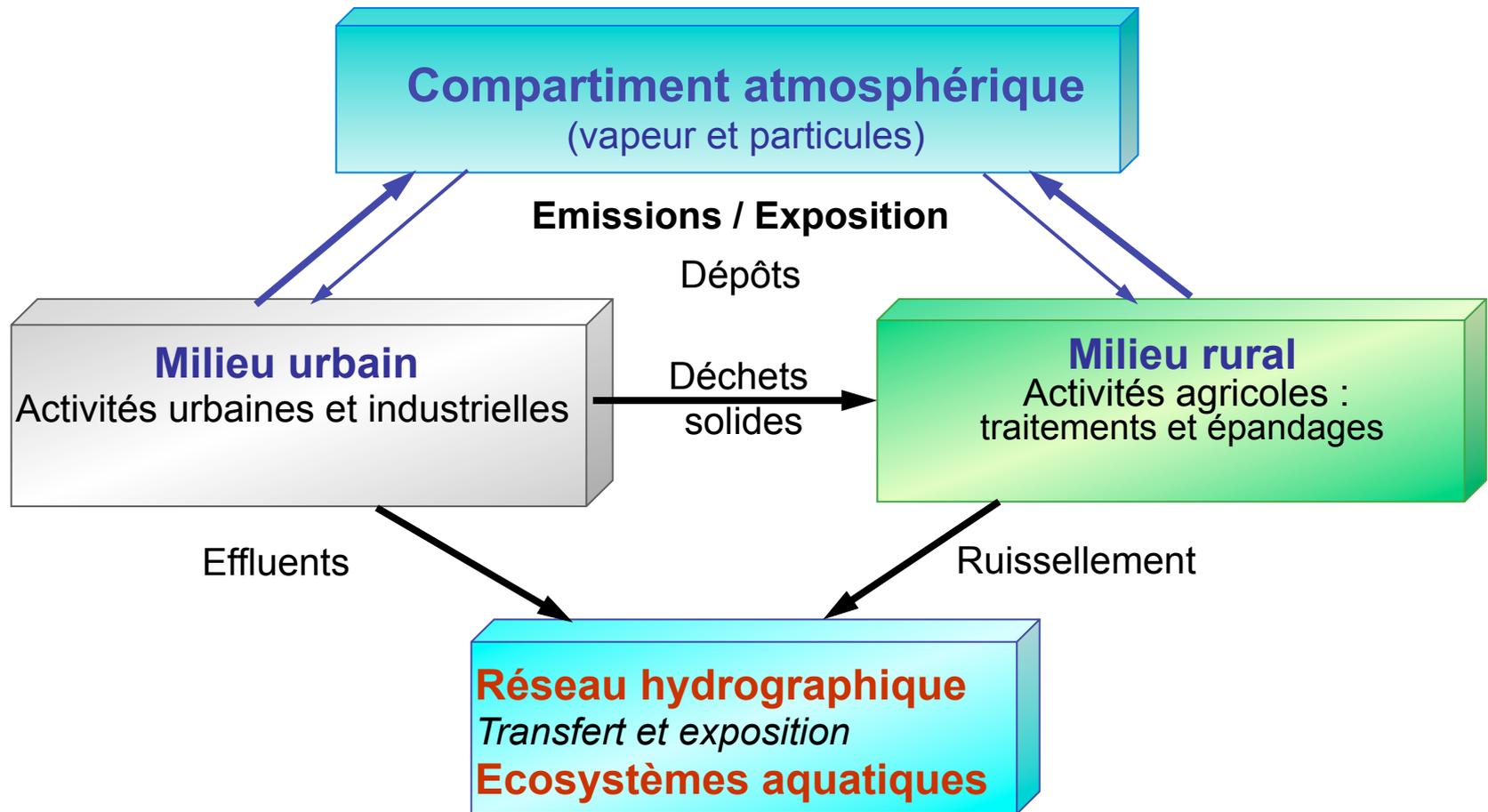
- *Indicateurs de sources ou de processus d'émission*
- *Propriétés et effets perturbateurs endocriniens différents*



Sources et processus d'émission des composés organiques semi-volatils (COSV)



Diffusion des perturbateurs endocriniens dans l'environnement



Le transferts de composés xénobiotiques et de perturbateurs endocriniens via l'atmosphère : une histoire ancienne !

- Organochlorés

- **1^{er} constat via le prélèvement de dépôts atmosphériques**

Pesticides organochlorés dans les précipitations sur Londres (Abbott et al., 1965)



- **Confirmation à partir de prélèvement d'air ambiant**

en Angleterre (Abbott, et al, 1966) et aux USA (Bidleman et al.1974)



- Composés non halogénés

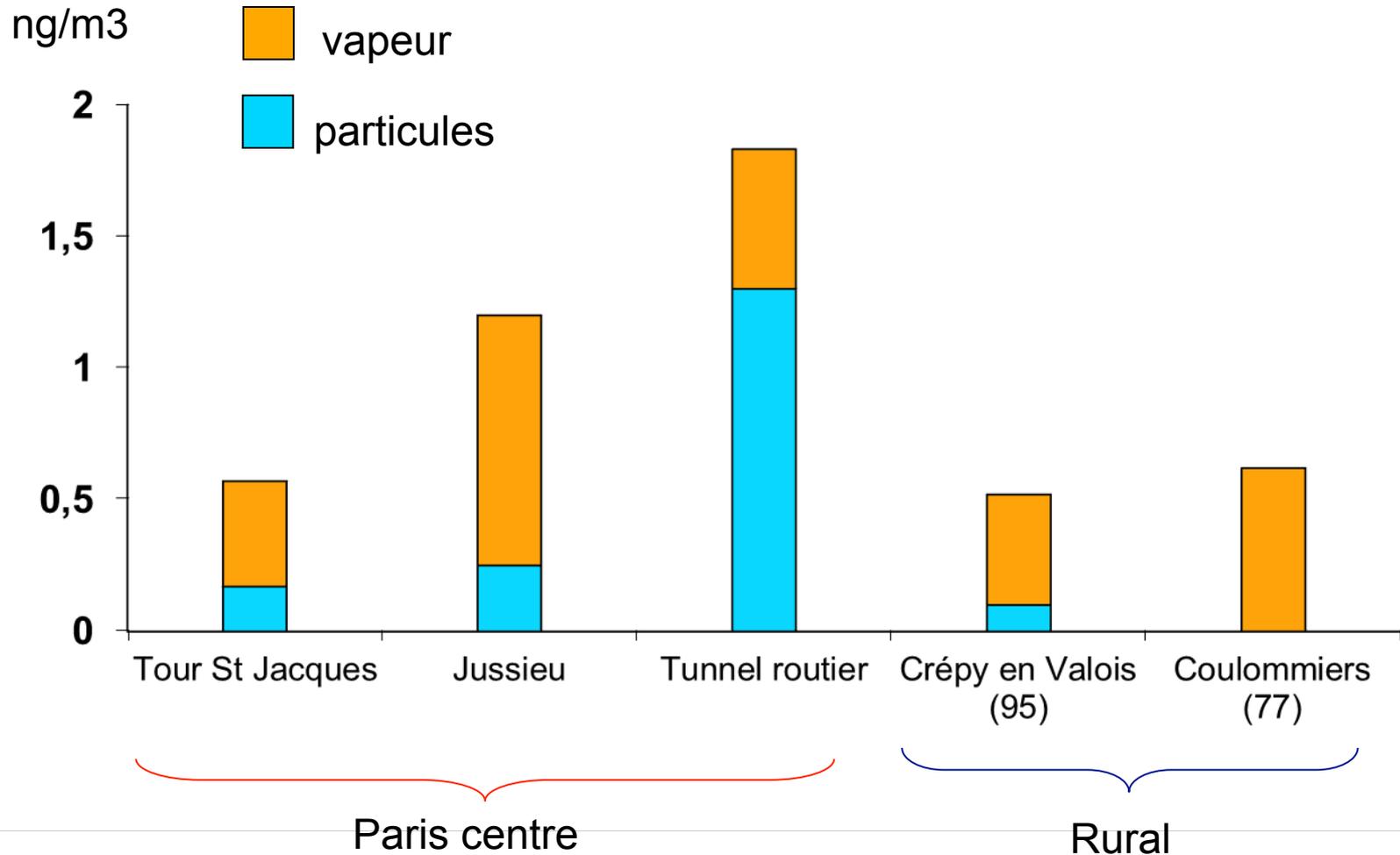
- Phtalates (DEHP) dans l'air ambiant du golfe du Mexique et de l'Atlantique Nord (Giam et al., 1978).



- Herbicides (atrazine) dans les précipitations aux USA (Wu, 1981)

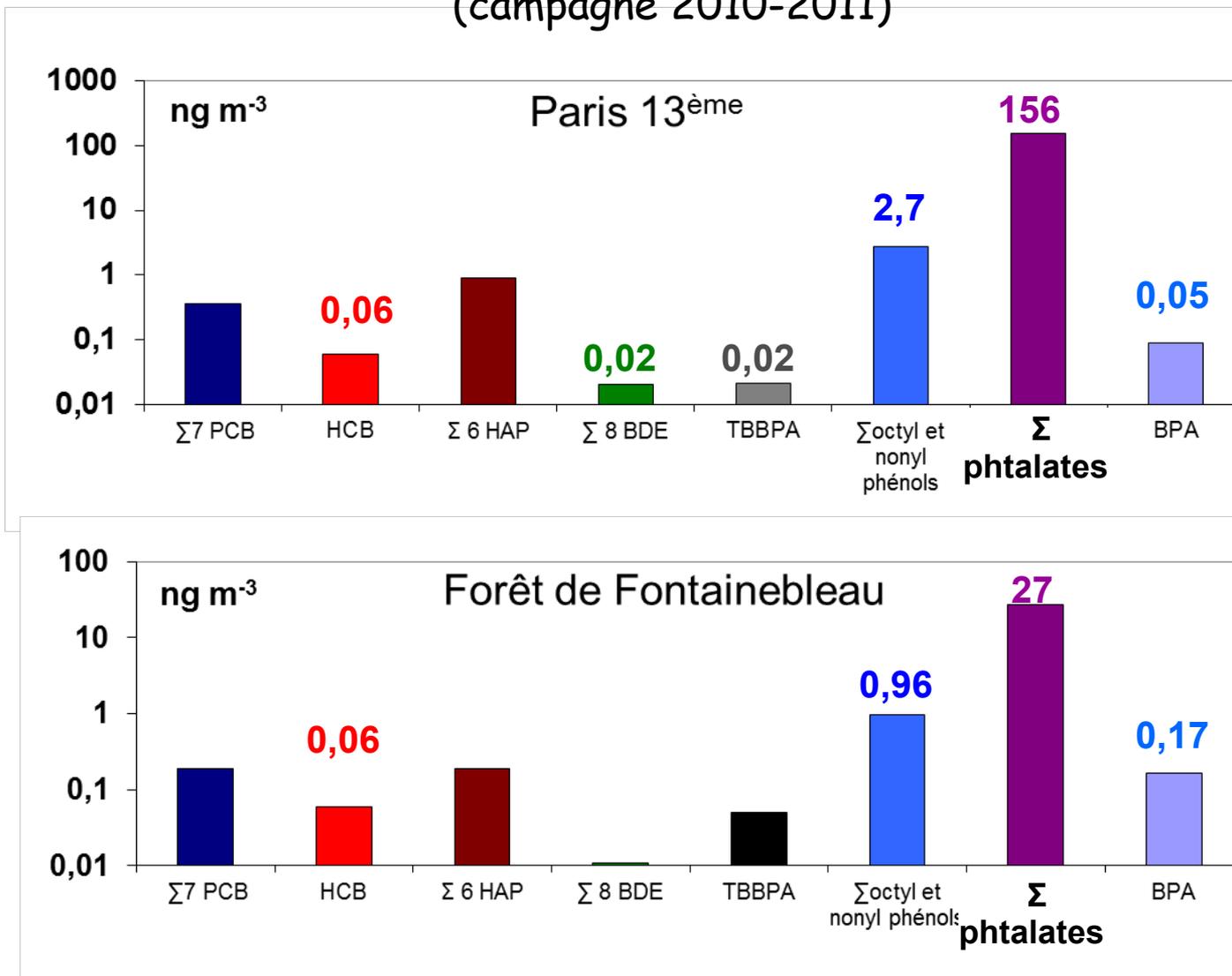


Concentrations en polychlorobiphényles (PCBi) dans l'air ambiant en région Ile-de-France en 1989 (Granier et Chevreuil, 1991)



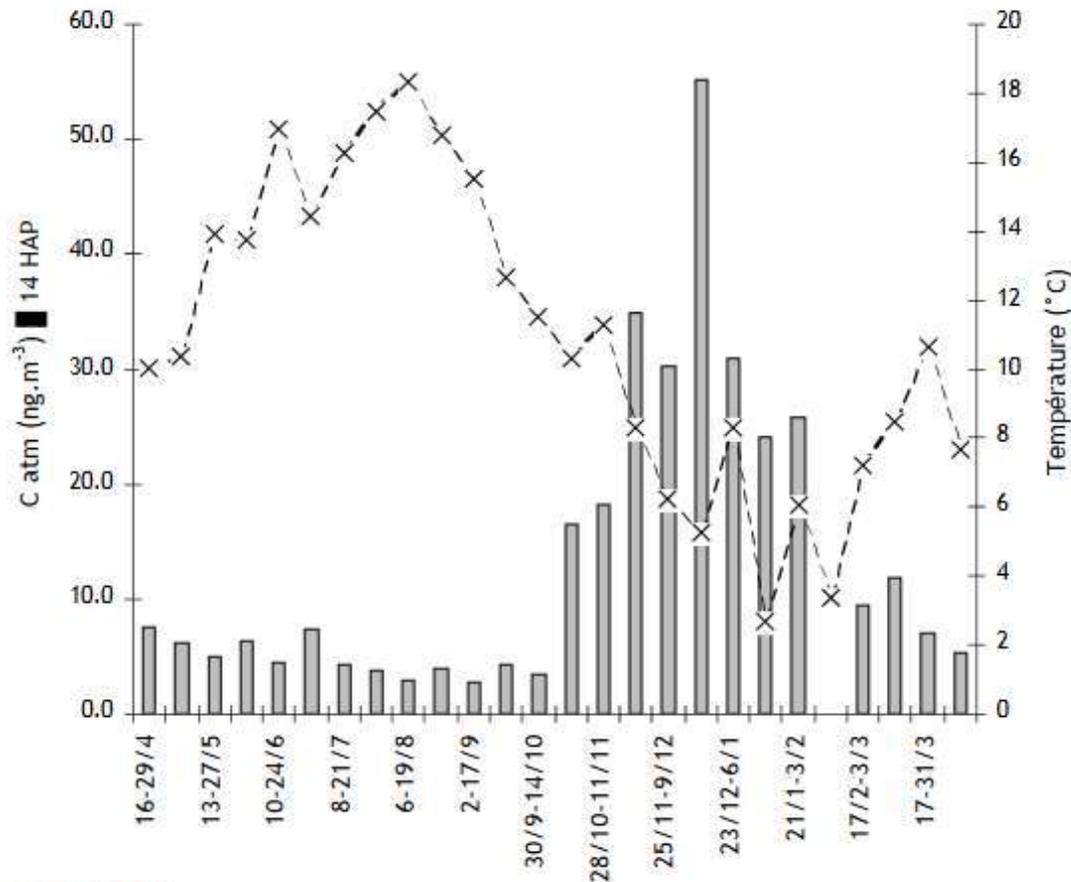
Ubiquité des perturbateurs endocriniens dans l'air extérieur en région parisienne

(campagne 2010-2011)



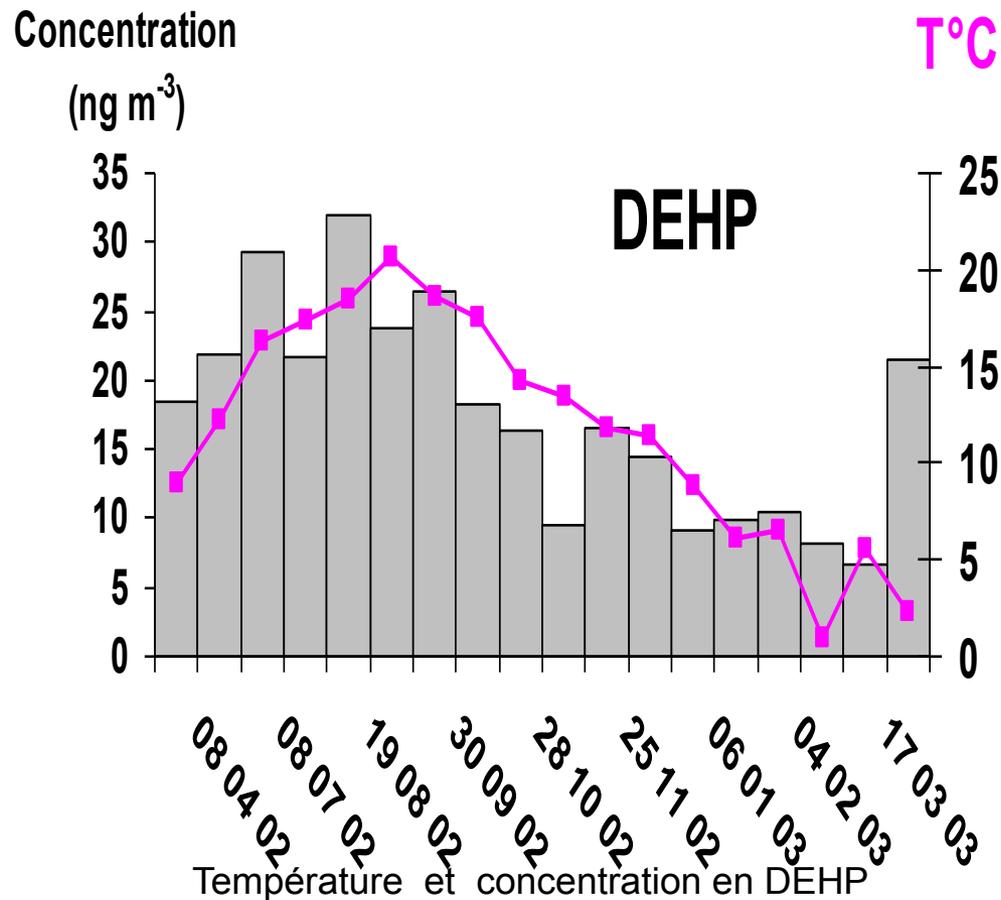
Emissions dépendantes des activités humaines et des conditions thermiques

Hydrocarbures aromatiques polycycliques dans l'air extérieur (Le Havre)
(Motelay, 2003)



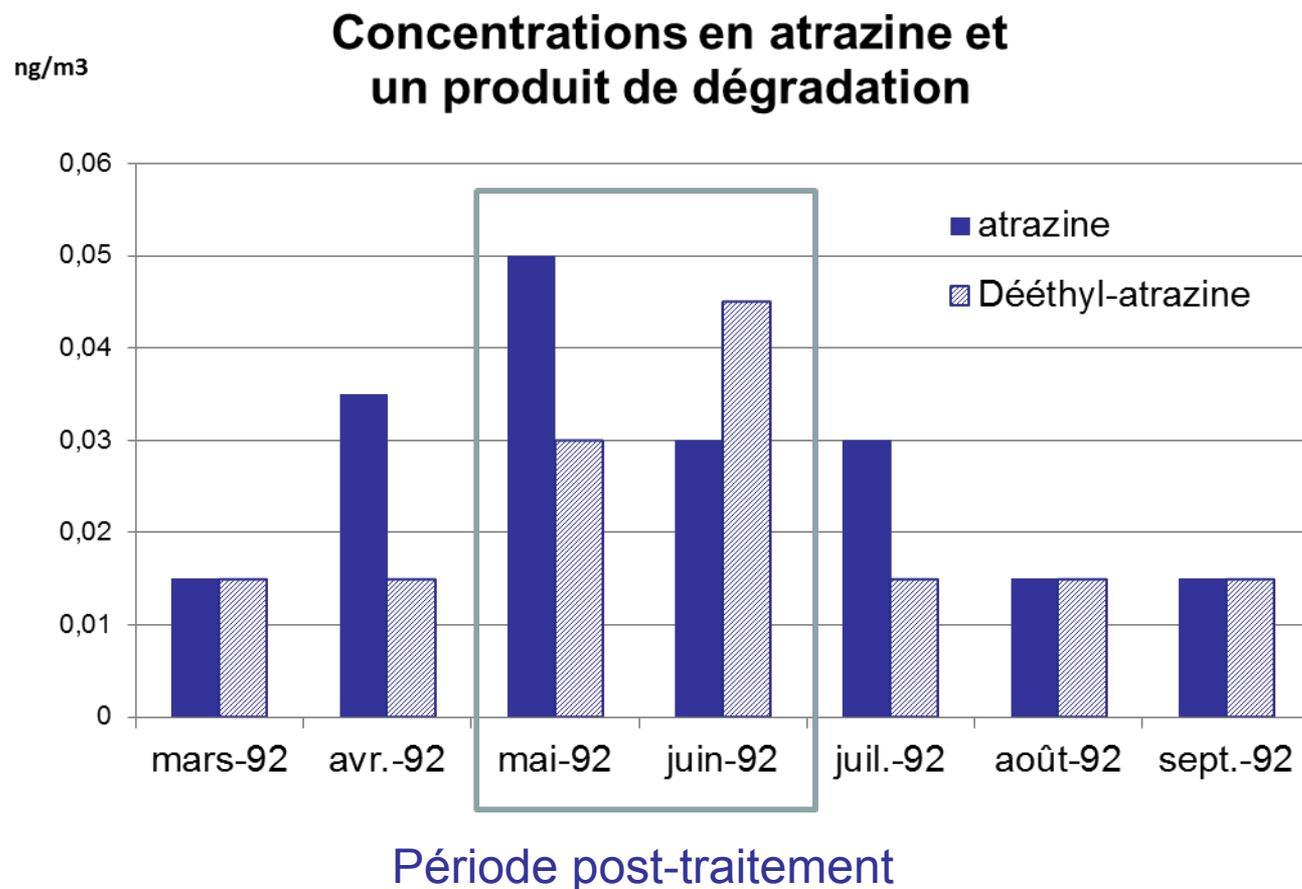
Emissions dépendantes des activités humaines et des conditions thermiques

Plastifiants : DEHP dans l'air extérieur à Paris
(Teil et al., 2005)



Emissions dépendante des activités humaines et des conditions thermiques

Herbicides dans l'air en Ile-de-France



Répartition phase gazeuse / phase particulaire des molécules dans l'air extérieur (Paris XIII^{ème})

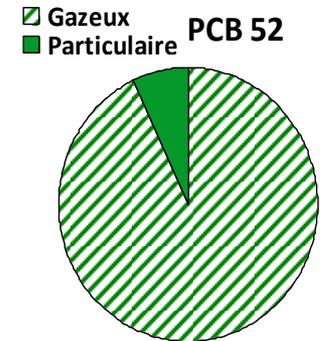
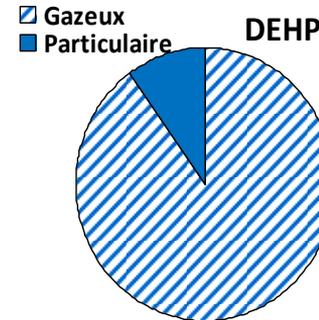
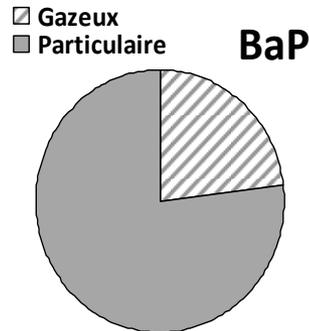
Conditions estivales

juin-juillet 2010

T° : 20,9 °C

[C] en aérosols particulaires

PM10 : 22 $\mu\text{g m}^{-3}$ (Source Airparif)



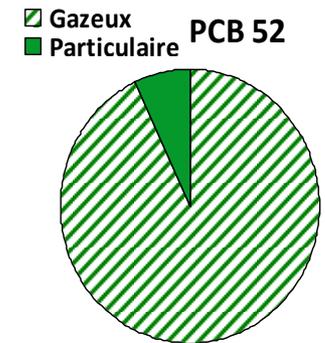
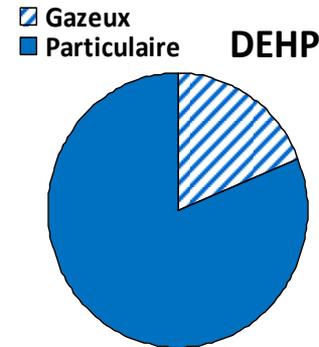
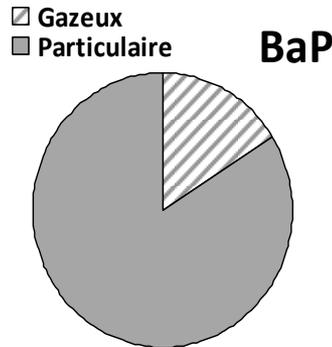
Conditions hivernales

janvier-février 2011

T° : 6,3 °C

[C] en aérosols particulaires

PM10 : 29 $\mu\text{g m}^{-3}$ (Source Airparif)

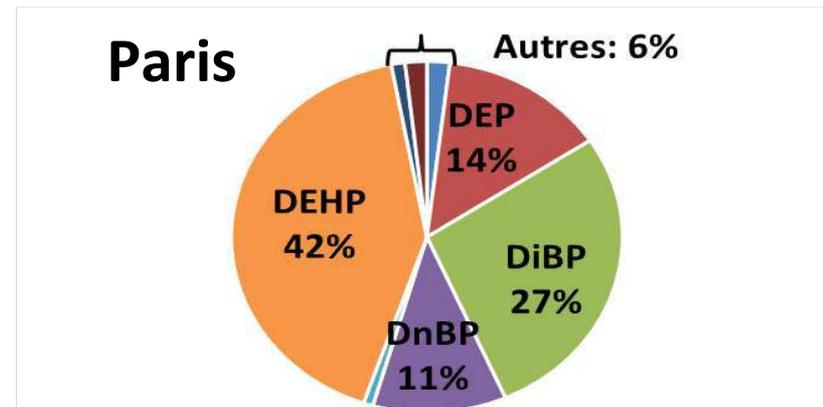
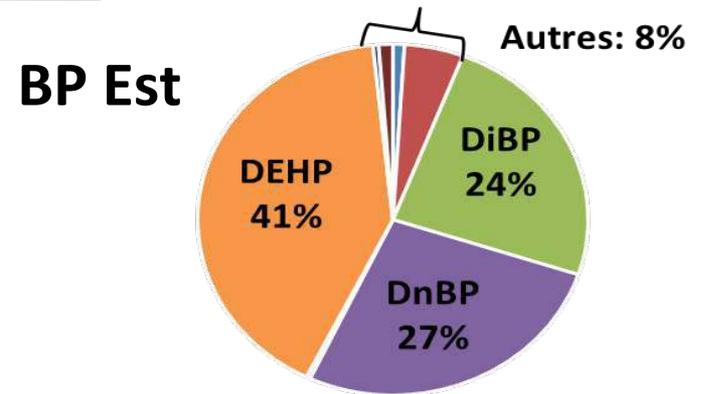
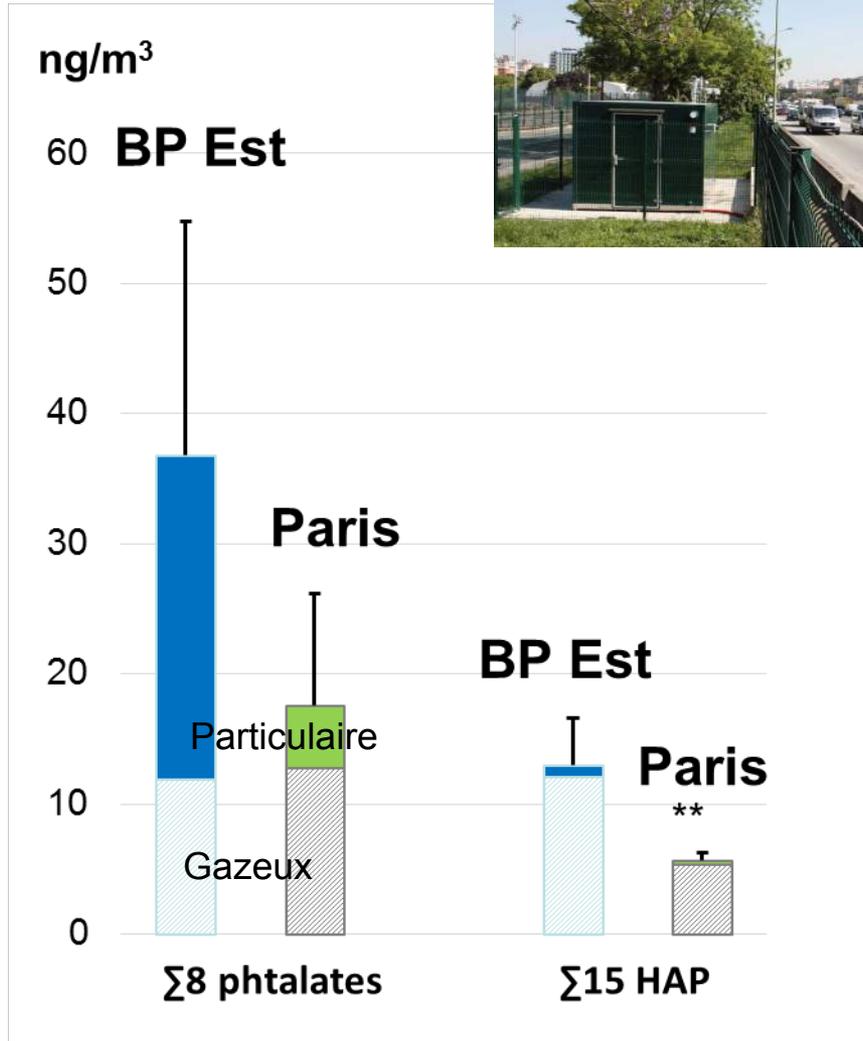


Pression de vapeur ↗ : $3,2 \cdot 10^{-6}$
(Pa) à 20°C

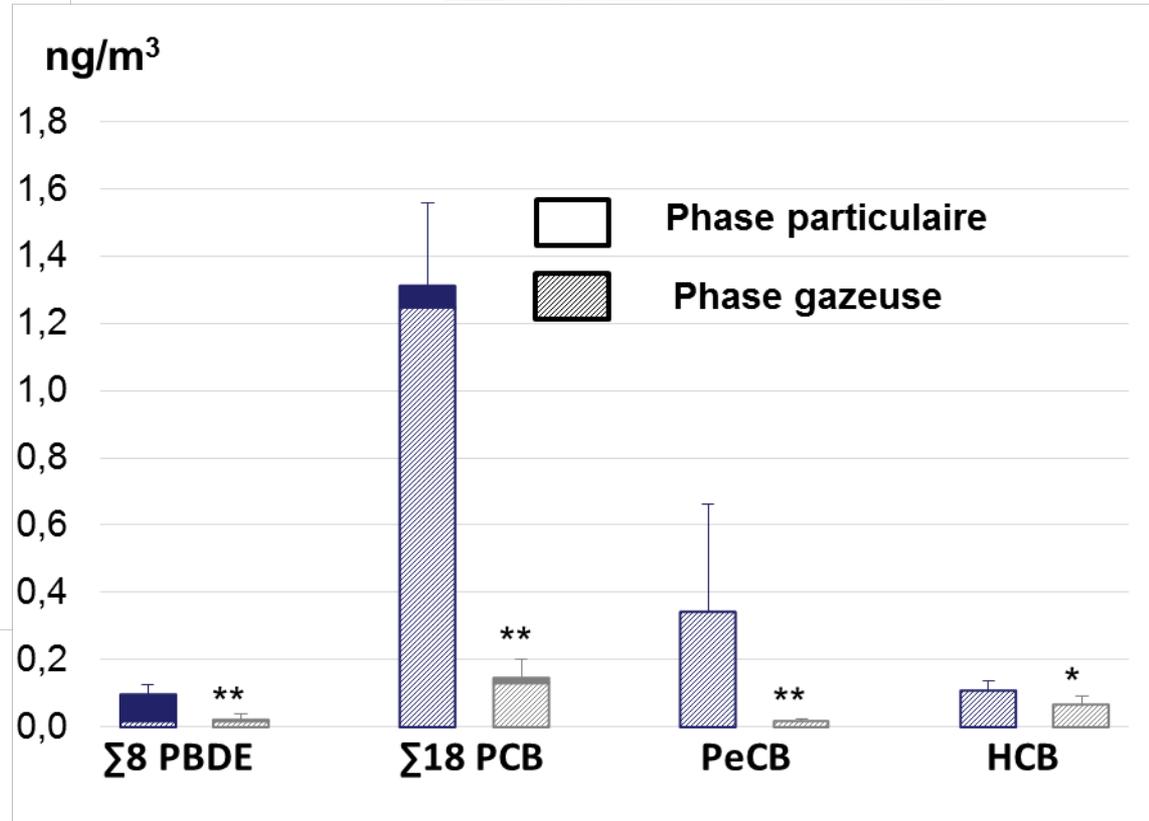
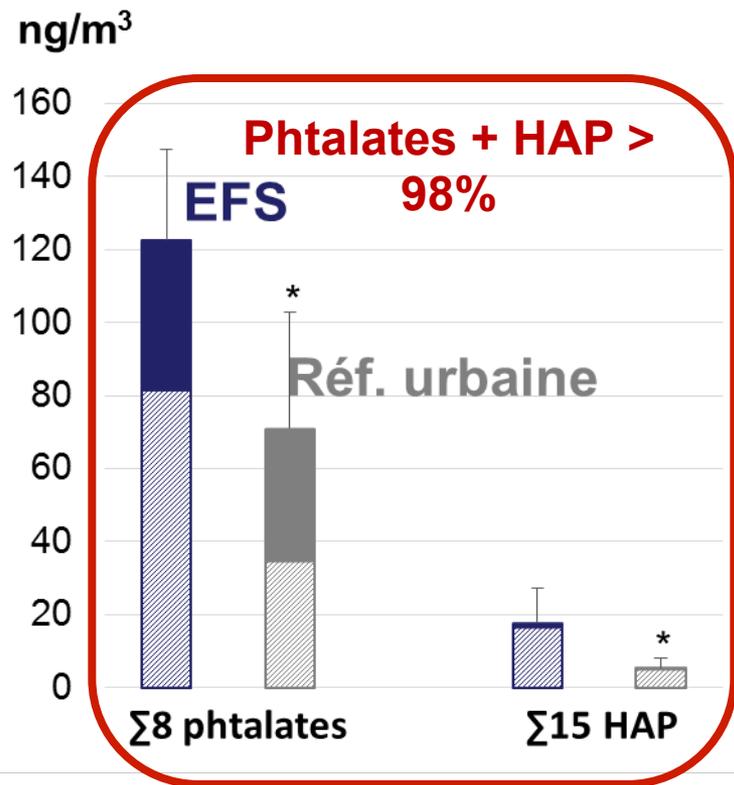
$1,33 \cdot 10^{-5}$

$2,18 \cdot 10^{-2}$

Contamination de l'air du boulevard périphérique de Paris : phtalates et hydrocarbures aromatiques polycycliques



Contamination de l'air dans une enceinte ferroviaire souterraine

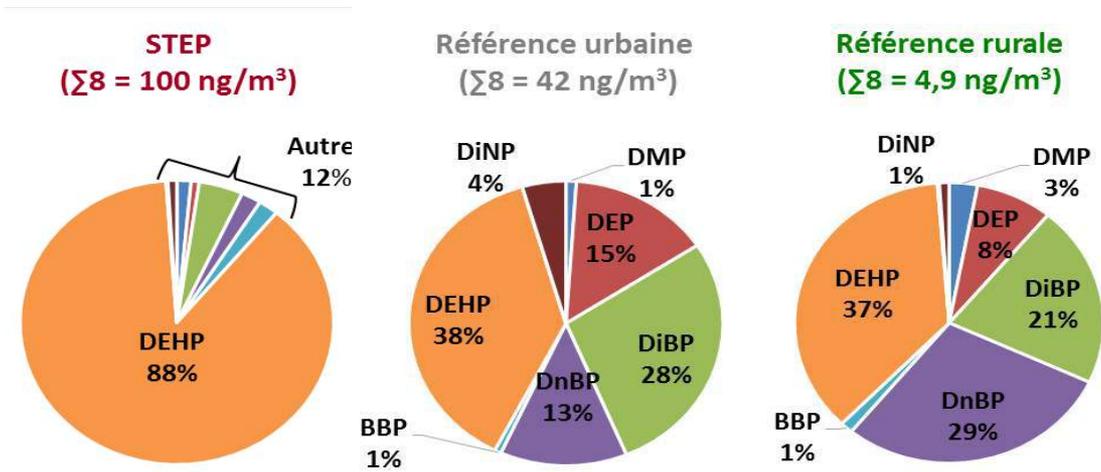
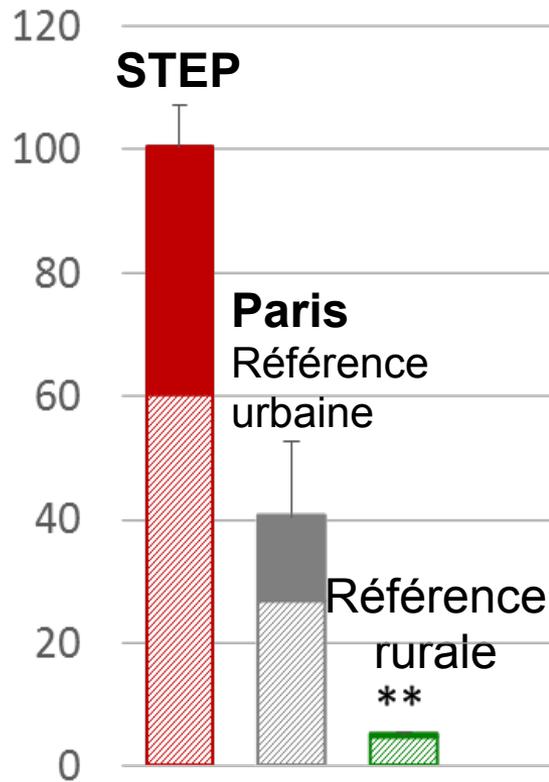


Emission de phtalates dans l'air ambiant via l'assainissement :



ng/m³

STEP de Briis-sou-Forges 91 (CORTEA - EPOP, 2015)



Flux émis dans l'air	Approche « bâtiments »	Approche « par diffusion »
ng/m ³ d'eau usée	101,3	316,1

Contamination en PE de l'air intérieur de logements en Californie

- **Première étude multi contaminants au plan mondial :**

Rudel et al, 2003

- Analyse de l'air sur échantillons totaux : ☒ gazeuse + ☒ particulaire (faible volume d'échantillon: 14 m³)

- Analyse sur poussières au sol

- Recherche de 89 composés PE



- **De nombreuses molécules décelées :** 52 dans l'air, 66 sur poussières

- Phtalates

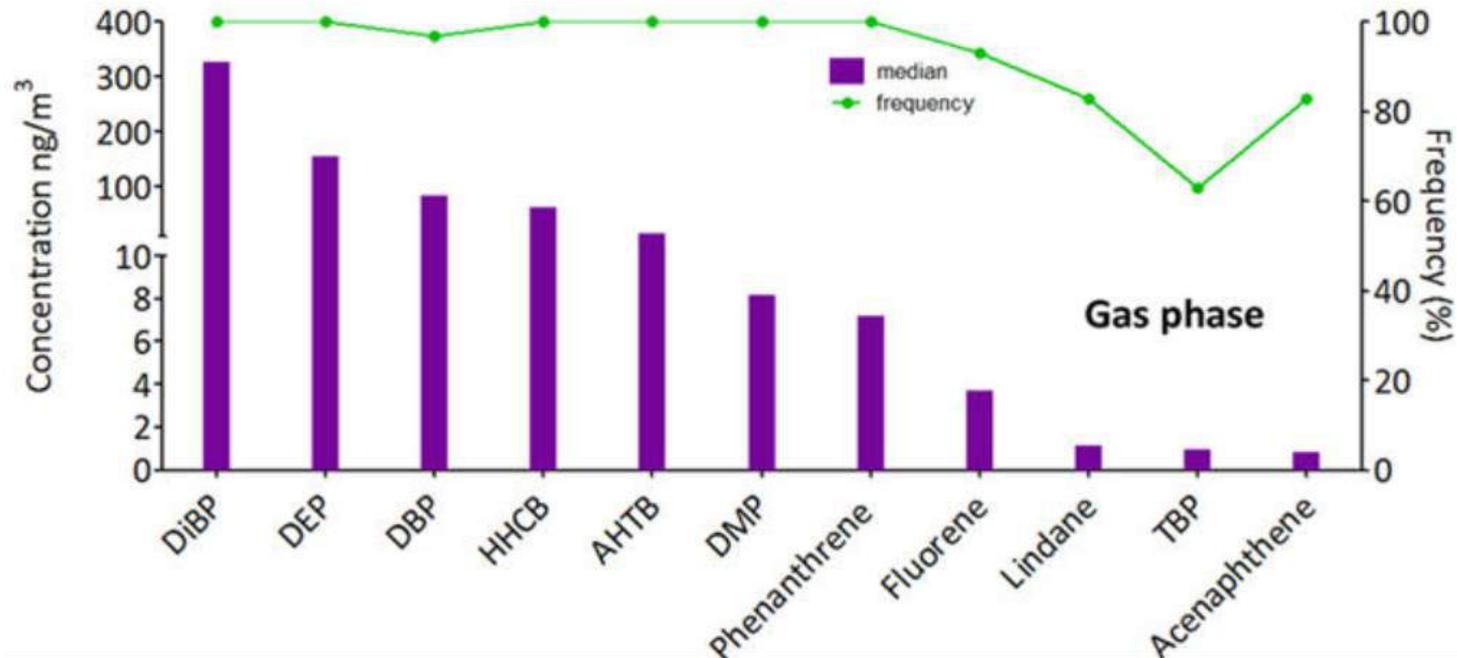
- Pesticides

- Polluants organiques persistants : PCB, PBDE, HAP

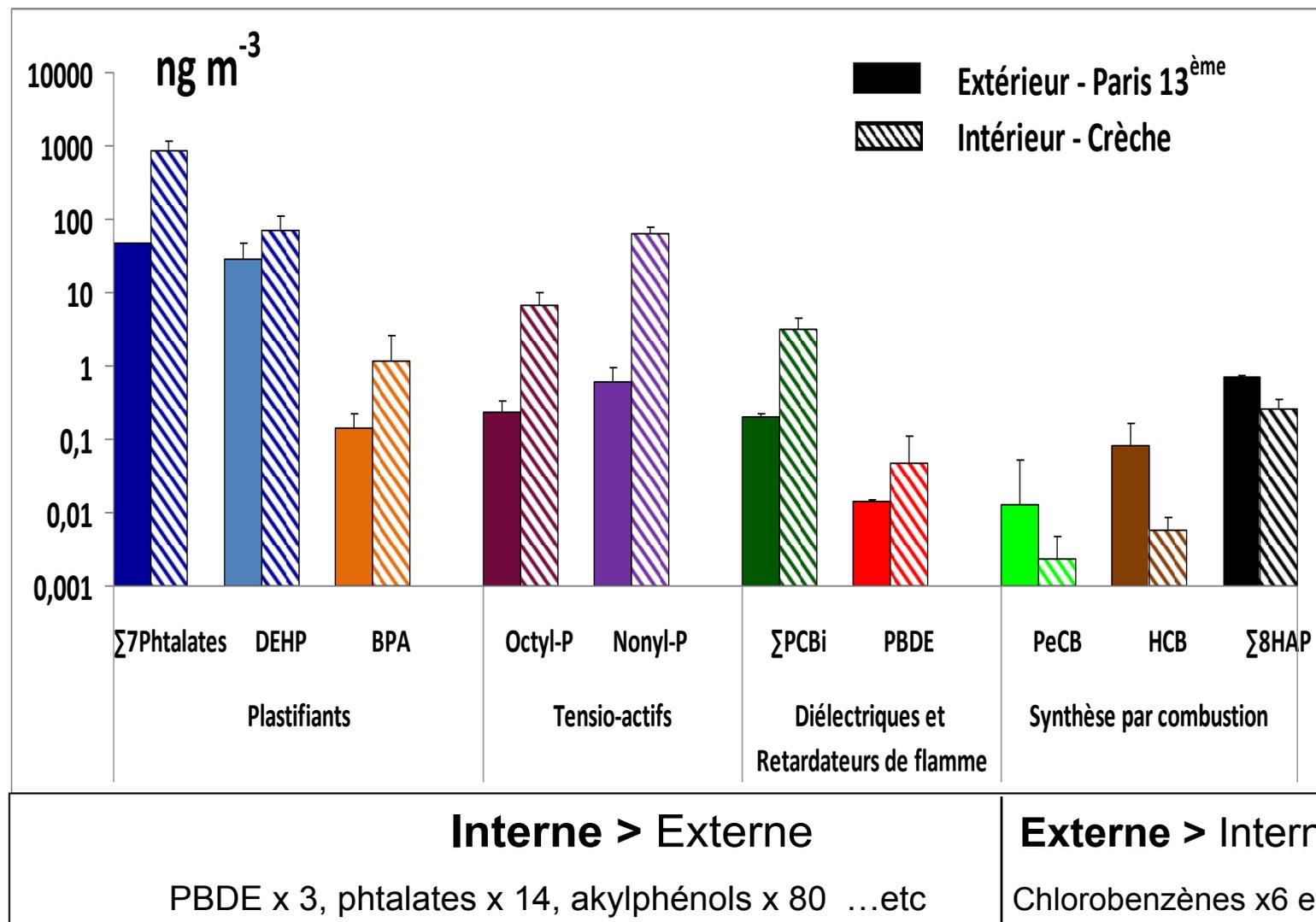
- Parabènes (non quantifiés)

Contamination en PE de l'air intérieur de logements en Bretagne : campagne 2011 (Blanchard et al, 2014)

- **Poussières déposés au sol** : 40 molécules détectées / 57 recherchées
- **Air ambiant sur échantillon de \boxtimes 20 m³** (gaz et particules) : 34 /57
PCB, PBDE, bisphénol A, insecticides (chlorés, pyréthriinoïdes) non détectés

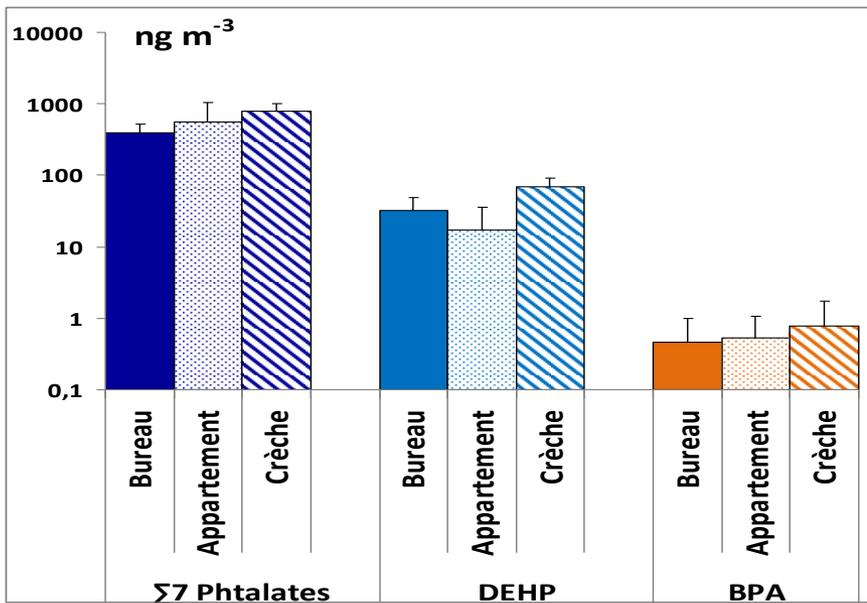


Contamination en PE de l'air à l'intérieur et l'extérieur d'une crèche à Paris : campagne 2011 (Moreau-Guigon et Chevreuil, 2014)



Contamination en plastifiants de l'air intérieur de trois types d'habitat (campagne 2011-2012)

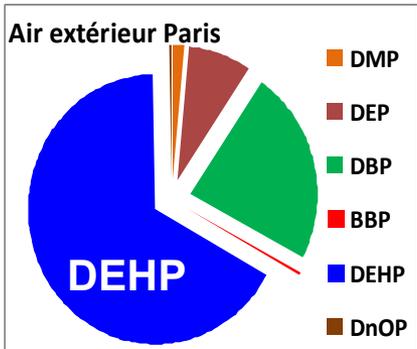
Concentrations moyennes 2011/2012



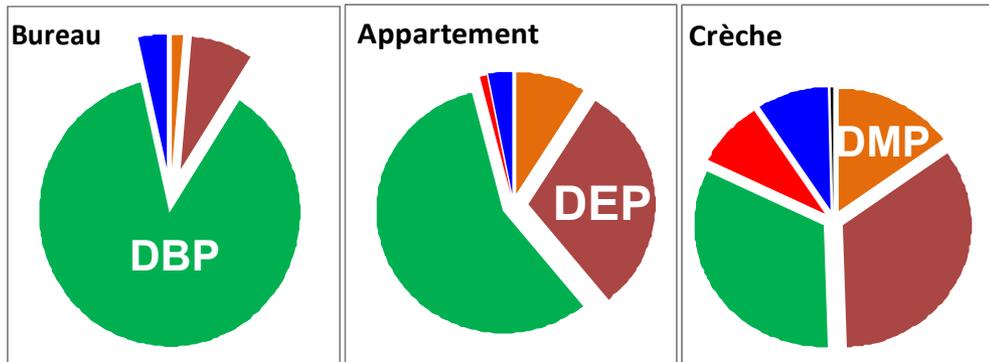
- Phtalates (DEHP) >>> BPA
- Pas de variation saisonnière (Automne ☒ Hiver)
- Concentrations maximales : crèche
 Σ Phtalates 870 DEHP 70 > BPA 0,77 ngm⁻³

DBP > DEP > DMP

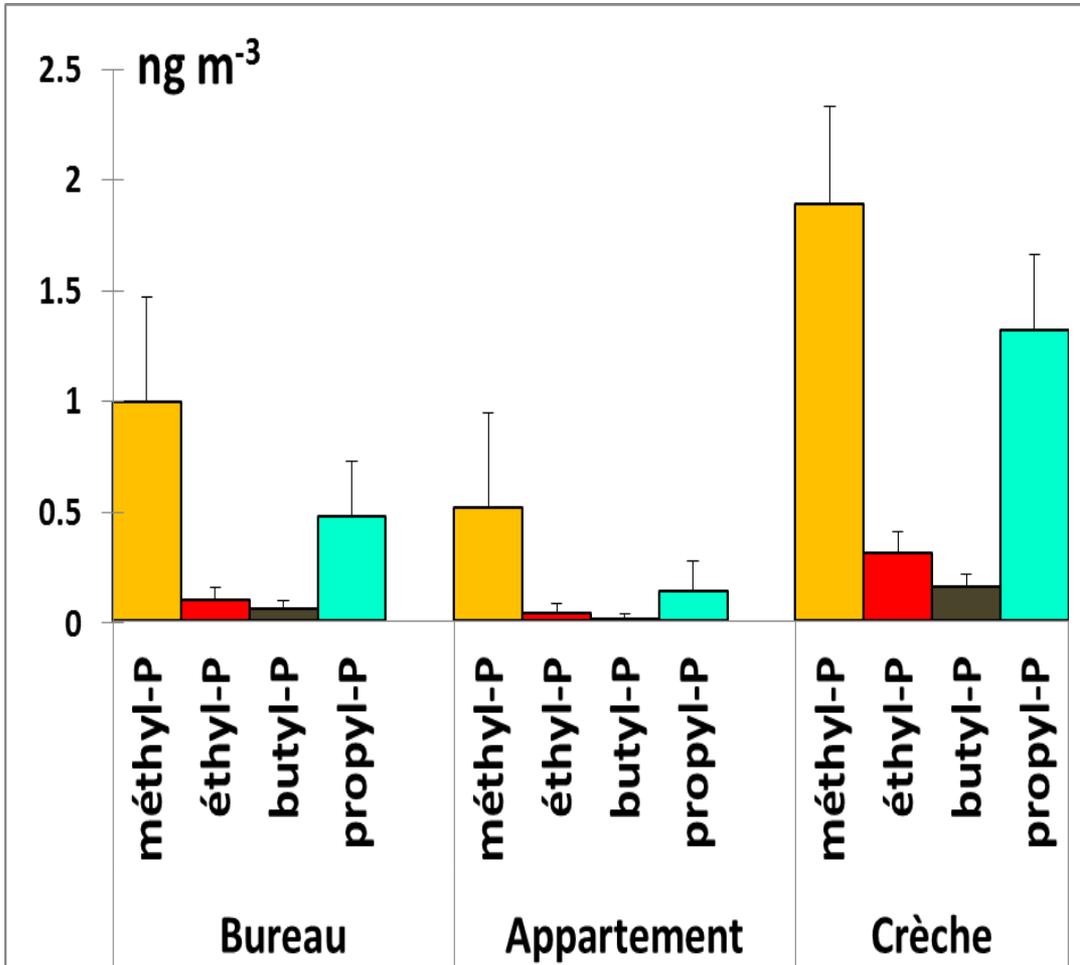
Matériaux > Produits corporels > Textiles / adsorbants



Extérieur →
Intérieur →



Parabènes dans l'air intérieur de trois types d'habitat à Paris



- Ubiquité des parabènes
- **Méthyl** > **Propyl** > Ethyl > Butyl
- Concentrations et proportions similaires
- Contamination en crèche 2 à 5 fois > autres locaux

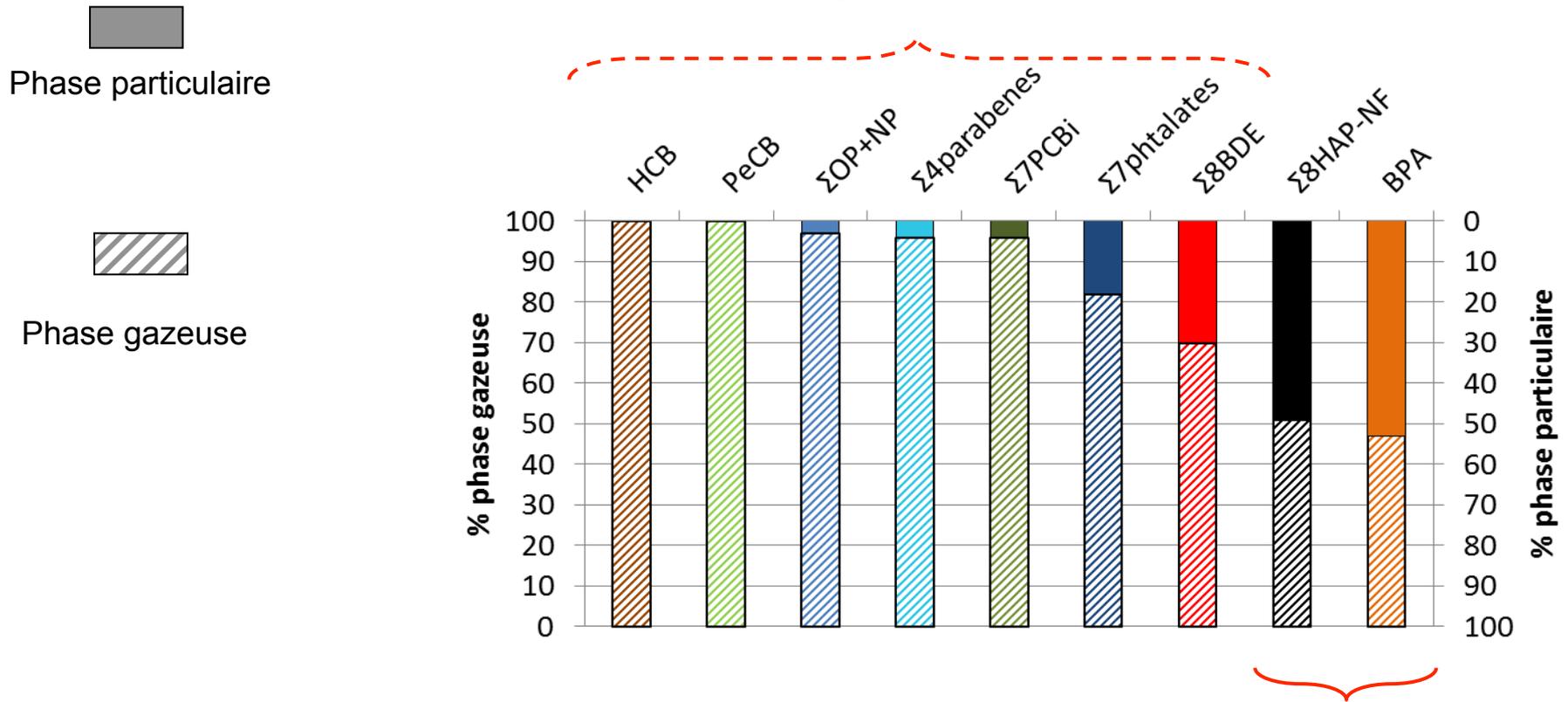


- Situation unique à confirmer par d'autres études ?
- Contamination à rapprocher de la fréquence d'emploi d'agents désinfectants ?

Répartition phase gazeuse / phase particulaire des contaminants dans l'air intérieur

Cas Général : Gazeux > Particulaire

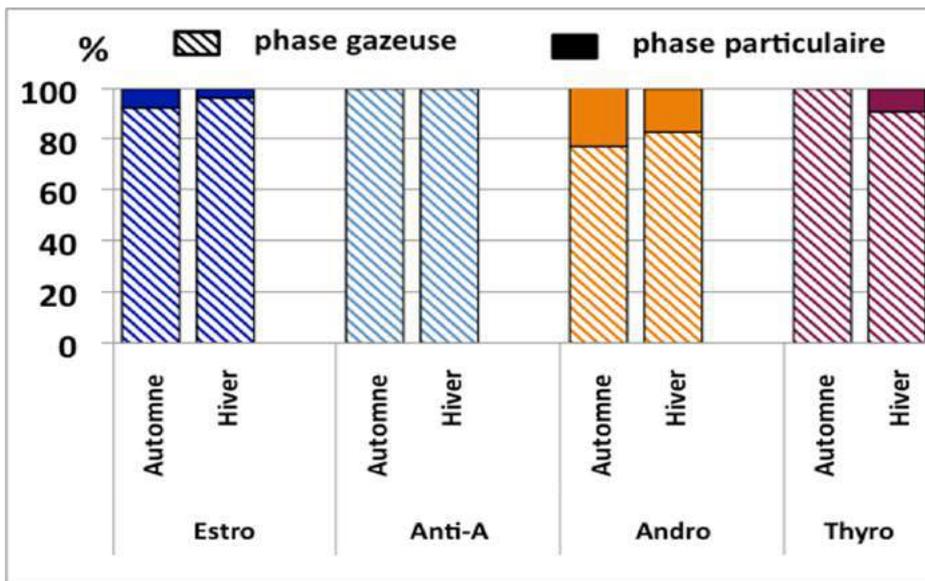
Biodisponibilité accrue



Exceptions : Particulaire > Gazeux pour BPA, HAP (*hiver*), DEHP (*automne hiver*)

Toxicologie et Chimie : des résultats concordants

(Oziol et al., 2012)



Répartition gazeuse/particulaire des équivalents toxiques dans l'air intérieur

Toxicité des phases gazeuse > particulaire

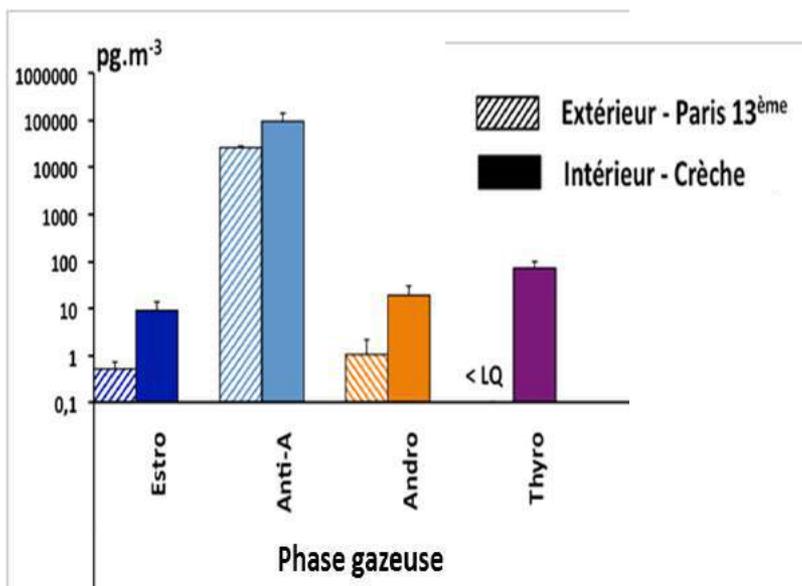


Cohérence
Perturbations endocriniennes /
Analyses chimiques



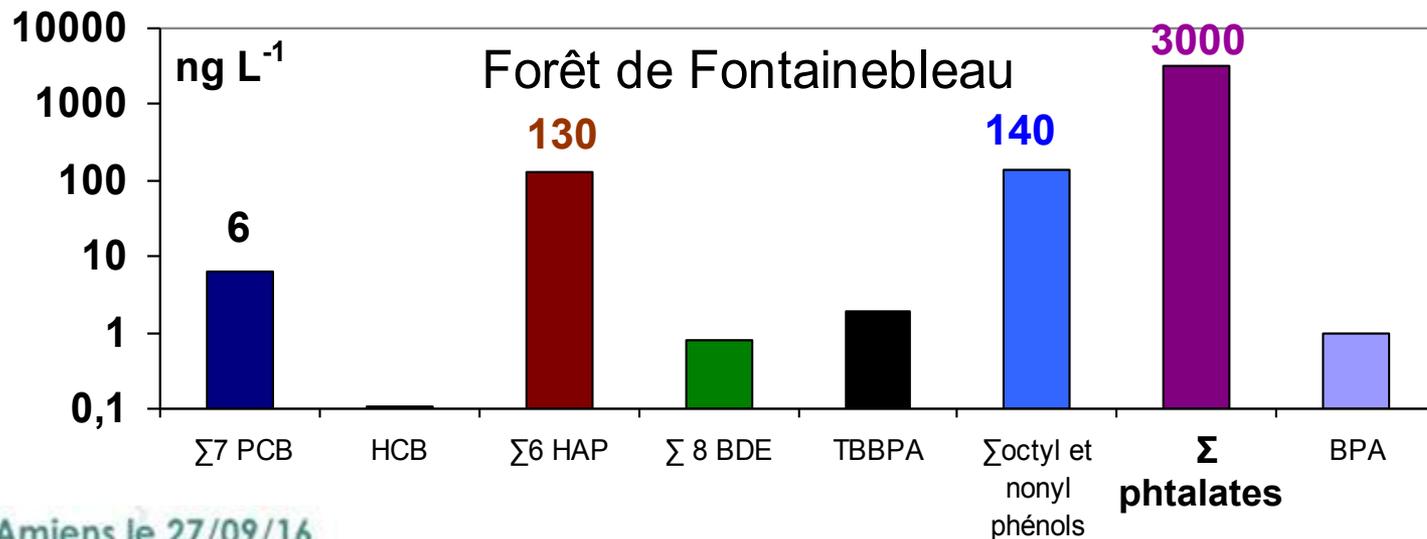
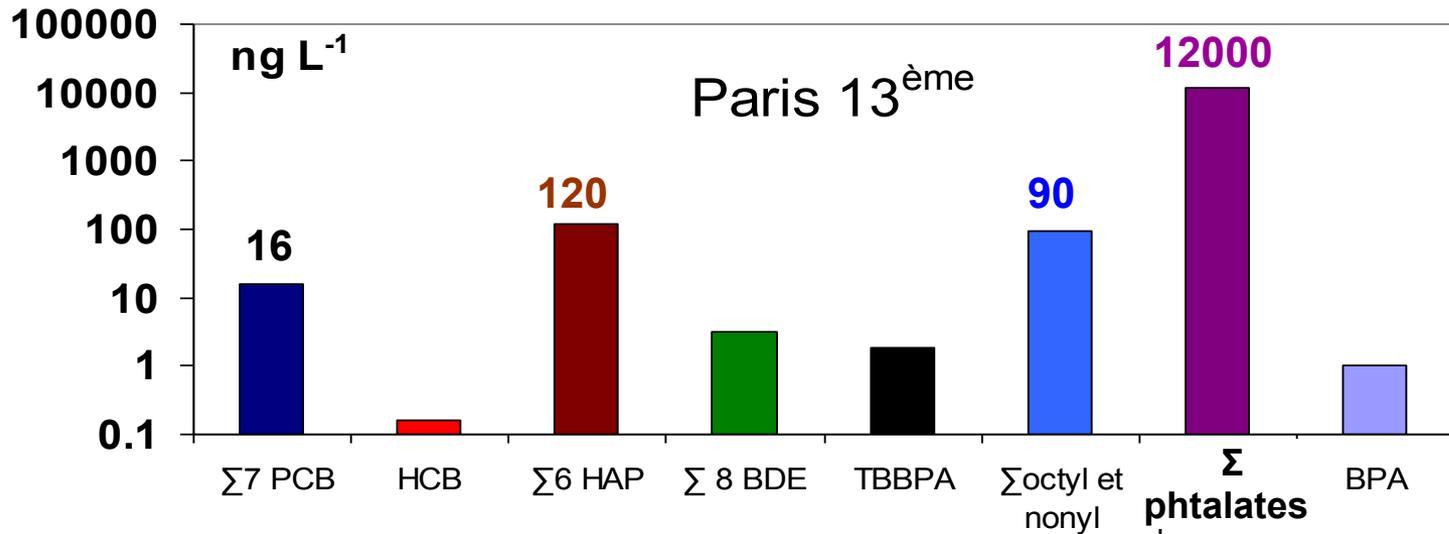
Toxicité de l'air intérieur > extérieur

Equivalents toxiques air extérieur et air intérieur



Diffusion des PE dans tous les milieux via l'atmosphère et les précipitations

Concentrations dans l'eau de pluie à Paris et en forêt de Fontainebleau (Teil et al., 2016)



Conclusion et Perspectives

- ✓ Ubiquité des perturbateurs endocriniens dans l'air
 - ⇒ exposition humaine permanente à un cocktail de molécules à faibles doses
- ✓ Contamination de l'air et exposition humaine dépendantes des groupes chimiques et du milieu
- ✓ Exposition humaine par inhalation plus élevée en habitat intérieur

⇒ Prévention et réduction des dangers sanitaires

- Confirmation des résultats dans d'autres agglomérations

- | | |
|--|--|
| <p>Recherche
identifier et caractériser
les vecteurs de diffusion</p> | <p>Surveillance
améliorer les connaissances
sur la contamination des habitats</p> |
|--|--|

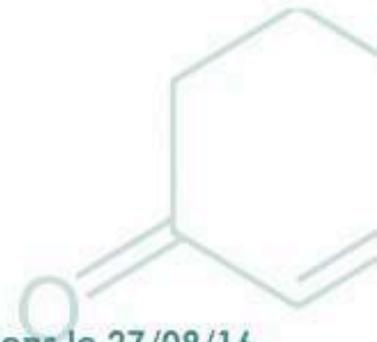
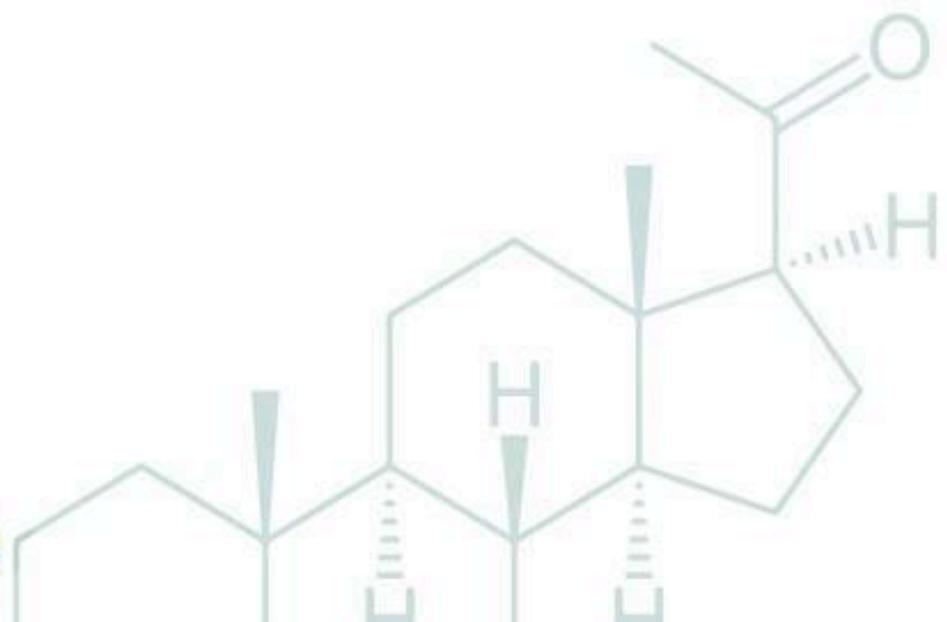
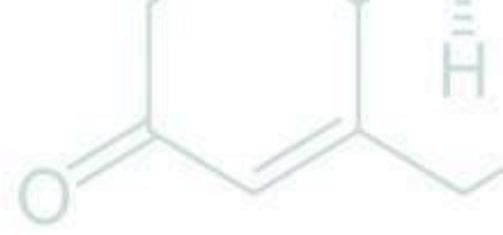
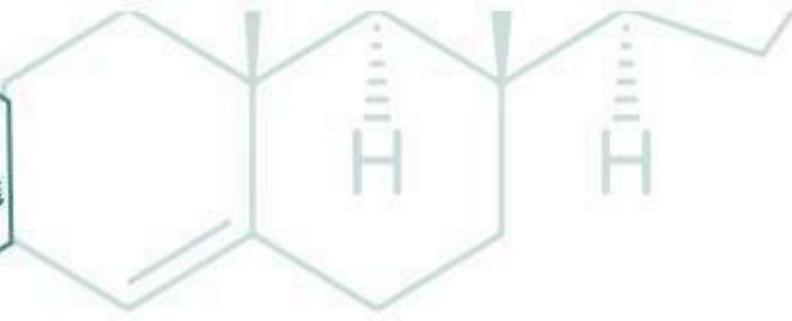


TITRE DE LA PRÉSENTATION

Intervenant

JEA 2016 - Amiens le 27/09/16





JEA 2016 - Amiens le 27/09/16