



COMMENTAIRE DU RESEAU ENVIRONNEMENT SANTE sur l'analyse par Santé Publique France de l'étude ELFE :

« Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de
l'environnement en France en 2011 » (Tome 1 : polluants organiques)

Réseau Environnement Santé

47 avenue Pasteur 93100 Montreuil
contact@reseau-environnement-sante.net
www.reseau-environnement-sante.fr

Réseau Environnement Santé

SOMMAIRE

Synthèse	p3
Résumé des études chez l'humain analysées dans cette note	p4
Introduction	p5
Le changement de paradigme des perturbateurs endocriniens selon l'Endocrine Society	p6
Revue de la littérature	p7
Le bisphénol A (BPA)	p7
• <u>L'étude ELFE</u>	p7
• <u>Les risques pour l'enfant exposé <i>in utero</i></u>	p7
• <u>Les risques pour l'adulte exposé directement</u>	p8
Les phtalates	p9
• <u>L'étude ELFE</u>	p9
• <u>Les risques pour l'enfant exposé <i>in utero</i></u>	p9
• <u>Les risques pour l'adulte exposé directement</u>	p10
Les polluants organiques persistantes (POP)	p11
Polybromés	p11
• <u>L'étude ELFE</u>	p11
• <u>Les risques pour l'enfant exposé <i>in utero</i></u>	p11
• <u>Les risques pour l'adulte exposé directement</u>	p12
Les perfluorés	p12
• <u>L'étude ELFE</u>	p12
• <u>Les risques pour l'enfant exposé <i>in utero</i></u>	p12
• <u>Les risques pour l'adulte exposé <i>in utero</i></u>	p13
Les polychlorobiphényles (PCB)	p14
• <u>L'étude ELFE</u>	p14
• <u>Les risques pour l'adulte exposé <i>in utero</i></u>	p14
Les pesticides	p16
• <u>L'étude ELFE</u>	p16
• <u>Les risques pour l'enfant exposé <i>in utero</i></u>	p16
Conclusion	p17
Annexes	p18

Santé Publique France a publié les résultats de l'étude ELFE « Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011 ». Elle conclut que :¹

1. « *les concentrations mesurées dans le volet périnatal sont généralement légèrement inférieures à celles observées dans les études antérieures françaises et étrangères* »

Le fait que pour certaines substances les concentrations soient inférieures à celles observées dans d'autres pays ne signifie pas que le risque sanitaire soit pour autant inférieur en raison de la caractéristique des perturbateurs endocriniens, selon laquelle l'effet peut être plus forte à faible dose qu'à forte dose.

2. « *l'exposition prénatale à ces polluants est **soupçonnée d'avoir des répercussions sur la grossesse** (prématurité, malformations congénitales, diminution du poids de naissance) ainsi que **sur le développement et la santé ultérieure de l'enfant** (atteintes du système reproducteur, du métabolisme, du développement psychomoteur et intellectuel et augmentation du risque de cancers). Bien que ces **associations ne soient pas clairement démontrées à ce jour**, la connaissance des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les polluants organiques de l'environnement est une préoccupation de santé publique* ».

Une première analyse de la littérature met en évidence un lien significatif entre exposition *in utero* à un certain nombre de perturbateurs endocriniens et atteinte de la santé de l'enfant et du futur adulte. De même, l'exposition directe à ces perturbateurs endocriniens peut affecter la santé de l'adulte.

Les données animales n'ont pas été analysées dans la présente note, mais plusieurs centaines d'études montrent des effets à des concentrations correspondant aux concentrations mesurées dans l'étude ELFE².

La convergence de ces études chez l'humain et des études animales permet de conclure, que la probabilité de ces effets dans l'espèce humaine est très élevée. Cela conforte la nécessité de mettre en œuvre l'objectif de réduction de l'exposition de la population, défini par la stratégie nationale perturbateurs endocriniens (SNPE), sans se référer à des seuils.³

¹Santé Publique France, « Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011, Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe - Tome 1 : polluants organiques », décembre 2016.

²A. C. Gore et al « EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals », *Endocrine Reviews*, décembre 2015.

³Ministère de l'Environnement de l'Energie et de la Mer, « Rapport du groupe de travail. Propositions pour une Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens », avril 2014.

Résumé des études chez l'humain analysées dans cette note :

Bisphénol A (BPA) :

- Chez l'enfant après exposition *in utero* : hyperactivité, déficit d'attention, anxiété
- Chez l'adulte exposé directement : diabète, hypertension, syndrome métabolique, obésité, artériopathie et problèmes de fertilité

Phtalates :

- Chez l'enfant après exposition *in utero* : abaissement du QI (Quotient Intellectuel) observé à l'âge de 7 ans (DnBP et DiBP), diminution de la distance ano-génitale chez les petits garçons (signe de féminisation) (DEP, BBzP, DnBP et DiBP)
- Chez l'adulte exposé directement : endométriose chez les femmes (affecte la fertilité) et stress oxydatif (mécanisme impliqué notamment dans le cancer) (DEHP) (DiBP)

Polybromés :

- Chez l'enfant après exposition *in utero* : altérations du fonctionnement de l'hormone thyroïdienne (impacte la différenciation sexuelle) et des troubles neuro-développementaux
- Chez l'adulte exposé directement : problèmes thyroïdiens particulièrement chez les femmes

Perfluorés :

- Chez l'enfant après exposition *in utero* : augmentation des épisodes de fièvre (marqueur de la présence d'une infection) (PFOS et PFOA)
- Chez l'adulte après exposition *in utero* : obésité à 20 ans chez les filles, baisse de la qualité du sperme et de la fertilité des hommes (PFOA)

Polychlorobiphényles (PCB) :

- Chez l'adulte après exposition *in utero* : atteinte de la fertilité (augmentation du temps pour concevoir) (PCB156) et augmentation du risque de cancer du sein

Pesticides :

- Chez l'enfant exposé *in utero* : trouble du développement du nourrisson (petit poids et petit périmètre crânien) (atrazine), baisse du QI (Quotient Intellectuel) (organophosphorés) et troubles du neuro-développement (autisme) (pyréthréinoïdes)

Cette revue de la littérature n'est pas exhaustive, le travail serait à poursuivre. Elle est cependant suffisamment cohérente pour que l'analyse des résultats de l'enquête ELFE conduise à considérer que le niveau de contamination des femmes enceintes en France représente un risque réel pour leurs enfants et pour elles-mêmes. Ceci doit conduire à une politique d'élimination à la source de cette contamination sans attendre les résultats d'autres études.

INTRODUCTION :

Les résultats de l'étude menée par Santé Publique France, sur l'imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011 confirment une contamination générale des femmes enceintes à un certain nombre de perturbateurs endocriniens. Cette étude apporte une information essentielle pour la protection de la santé des enfants à naître et des femmes enceintes elles-mêmes, mais aussi plus largement pour celle de la population générale.

L'analyse de ces résultats doit donc se faire en référence à l'état des données scientifiques actuelles.

Santé Publique France écrit dans son rapport « Tome 1 : polluants organiques » :

- 1). **« les concentrations mesurées dans le volet périnatal sont généralement légèrement inférieures à celles observées dans les études antérieures françaises et étrangères »**
- 2). **« l'exposition prénatale à ces polluants est soupçonnée d'avoir des répercussions sur la grossesse (prématurité, malformations congénitales, diminution du poids de naissance) ainsi que sur le développement et la santé ultérieure de l'enfant (atteintes du système reproducteur, du métabolisme, du développement psychomoteur et intellectuel et augmentation du risque de cancers). Bien que ces associations ne soient pas clairement démontrées à ce jour, la connaissance des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les polluants organiques de l'environnement est une préoccupation de santé publique ».**

Concernant le premier point :

Les Perturbateurs Endocriniens (PE) ne sont pas des substances comme les autres. Cela a été rappelé fortement dans la pétition signée par une centaine de chercheurs adressée à la Commission Européenne en décembre dernier ⁴. Les perturbateurs endocriniens se caractérisent notamment par le fait que l'effet peut être plus fort à faible dose qu'à forte dose. En conséquence, les perturbateurs endocriniens ne peuvent pas être gérés par la dose.

Concernant le second point :

Raisonnement sur une concentration moyenne n'est pas acceptable. Il faut prendre en considération que 800 000 naissances ont eu lieu en France en 2015. Or dans cette étude, 5% des femmes enceintes présentent des concentrations les plus élevées en polluants. Nous en déduisons que 40 000 femmes enceintes sont donc touchées par une exposition élevée aux perturbateurs endocriniens.

La revue de la littérature réalisée ci-dessous, fait le lien entre l'exposition aux PE aux concentrations retrouvées chez les femmes enceintes étudiées dans le Tome 1 et les répercussions sur la grossesse, le développement de l'enfant et du futur adulte, ainsi que sur la santé de l'adulte lui-même après exposition directe.

⁴Perturbateurs endocriniens : halte à la manipulation de la science.

http://www.lemonde.fr/idees/article/2016/11/29/halte-a-la-manipulation-de-la-science_5039860_3232.html#PK2LJhkOuV00IWBp.99

LE CHANGEMENT DE PARADIGME DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS SELON L'ENDOCRINE SOCIETY

Dans son rapport de 2009 « Endocrine-Disrupting Chemicals », l'Endocrine Society détaille les différents points caractérisant les effets des perturbateurs endocriniens sur l'espèce humaine et sur la biodiversité :⁵

- La période d'exposition fait le poison
- Les effets peuvent être plus forts à faible dose qu'à forte dose
- Latence entre l'exposition et l'effet
- Effet cocktail
- Effets transgénérationnels

Dans le 2nd rapport d'octobre 2015 « Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals », l'Endocrine Society a examiné la littérature scientifique depuis 2009 et conclu qu'il existe un fort niveau de preuve sur le plan expérimental chez l'animal et épidémiologique chez l'humain démontrant une relation entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et :⁶

- le développement de l'obésité et du diabète
- des problèmes de reproduction chez la femme et l'homme
- des effets thyroïdiens
- des effets neurodéveloppementaux et neuroendocriniens

L'Endocrine society explique que les connaissances d'aujourd'hui sont assez fortes pour reconnaître que les perturbateurs endocriniens affectent l'interaction gène-environnement et engendrent des altérations épigénétiques. Ce rapport rappelle aussi que les perturbateurs endocriniens agissent selon une relation dose-réponse non linéaire, à de faibles doses principalement pendant la phase de développement.

⁵Diamanti-Kandarakis E et al., « Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement », 2009.

⁶A. C. Gore et al., « EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals », *Endocrine Reviews*, décembre 2015.

Remarque : Les résultats sont exprimés sous forme d'Odds Ratio (OR), ce qui en première approximation correspond au risque relatif (RR). Ce risque relatif est significatif au seuil de 95 % si la valeur 1 est extérieure à l'intervalle de confiance (IC95%).

Le bisphénol A (BPA)

- L'étude ELFE

Chez 70 % des femmes enceintes, le BPA a été quantifié confirmant l'omniprésence de cette substance dans l'environnement. La moyenne géométrique d'imprégnation chez ces femmes étudiées est de **0,69 µg/L** d'urine (0,87 µg/g de créatinine). 5 % (P 95) d'entre elles ont une concentration urinaire en BPA \geq **5,28 µg/L** d'urine.

Remarque : Certaines publications scientifiques analysées utilisent des données sur la concentration en BPA de créatinine. Une conversion sera donc effectuée pour harmoniser l'ensemble des données, avec le coefficient 1,26 (1 µg/L d'urine = 1,26 µg/g de créatine).

- Les risques pour l'enfant exposé *in utero*

Hyperactivité et déficit d'attention

L'exposition périnatale au BPA chez l'enfant est associée au développement de l'hyperactivité ou de comportement plus anxieux. Cela a été démontré principalement chez les filles des mères exposées pendant la grossesse. Une des publications scientifiques révélant ce lien, démontre que les enfants les plus exposés au BPA au-dessus de la médiane (concentrations urinaires), sont aussi ceux qui ont le plus développé les caractéristiques du déficit de l'attention et de l'hyperactivité (ADHD = Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) (OR = 5,68 [IC 95% : 1,6-19,8] pour les plus grandes concentrations de BPA urinaire).⁷

Une seconde publication étudiant l'exposition *in utero* au BPA mesuré dans les urines des femmes enceintes indique qu'à des concentrations supérieures à 2,62 µg/L de BPA (3,31 µg/g de créatine) le score BASC-2 (déterminant les caractéristiques comportementales des enfants de 2 ans) est de 48,0 \pm 1,1. Alors qu'en référence pour le quartile le moins exposé (concentrations en BPA allant de 0 à 1,2 µg/L soit 0 à 1,52 µg/g de créatine), le score de BASC-2 est de 46,5 \pm 1,1.

Les enfants ayant été exposés *in utero* aux plus grandes concentrations en BPA supérieures à 2,62 µg/L d'urine chez leurs mères, présentent à l'âge de 2 ans un risque d'augmentation de leur score BASC-2, ce qui est en lien avec l'augmentation du développement de l'hyperactivité.^{8 9} Ce lien est encore plus accentué chez les filles (le score BASC-2 passant de 44,5 \pm 1,5 au Q1 à 48,9 \pm 1,5 au Q4). (Cf. Annexes 1 et 2)

Ces concentrations en BPA urinaires correspondent aux concentrations retrouvées chez les femmes enceintes les plus imprégnées dans l'étude de SPF (>P75). En conclusion, une telle exposition *in utero*

⁷Tewar S et al., « Association of Bisphenol A exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a national sample of U.S. children. », *Environmental Research*, octobre 2016.

⁸Braun JM. et al., « Impact of Early-Life Bisphenol A Exposure on Behavior and Executive Function in Children », *Pediatrics*, novembre 2011.

⁹Braun JM et al., « Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior », *Environmental Health Perspectives*, décembre 2009.

peut avoir des conséquences sur le comportement futur de l'enfant (développement d'hyperactivité et de déficit d'attention).

- Les risques pour l'adulte exposé directement :

Maladies métaboliques

Les études suivantes proviennent de la cohorte NHANES (the National Health and Nutritional Examination Survey 2003-2004), cohorte de référence aux Etats-Unis gérée par l'agence fédérale CDC (Centers for Disease Control).

Dans tous les cas, la comparaison porte entre le quartile le plus élevé et le quartile le moins élevé, à l'exception du syndrome métabolique (comparaison des terciles au lieu des quartiles)

- Concentration BPA > 4,2 µg/L : **Diabète** pour les populations de poids normal [OR=3,2 (IC95% 1,23-8,18)] et les populations en surpoids [(OR = 1,56 (IC95% : 1.09–2.24)].¹⁰
- Concentration BPA > 4 µg/L : **Hypertension** [OR=1,7 (IC95% 1,27-2,38)].¹¹
- Concentration BPA > 3,4 µg/L : **Syndrome métabolique** [OR=1,53 (IC95% 1,09-2,15)].¹²
- Concentration BPA > 4,2 µg/L : **Obésité** [(OR=1,69 (IC95% : 1,30-2,20)].¹³
- Concentration supérieure BPA > 3,6 µg/L : **Artériopathie** [(OR=3,73 (IC 95% : 2,03-6,86)].¹⁴

Dans l'étude ELFE, ces concentrations correspondent à celles du groupe des femmes enceintes >P75.

Fertilité

D'autres études révèlent un lien entre exposition au BPA et problèmes de fertilité chez l'adulte. **Une association entre le BPA urinaire retrouvé chez des femmes suivies par FIV (Fécondation In Vitro) et la diminution de leur nombre d'ovocytes** a été démontrée. A des concentrations allant de 1,46 µg/L (P25) à 7,79µg/L (P95), l'association était de 0,88 (IC 95% (0,77-0,96)), ce qui correspond à une diminution de 12 % (pour chaque unité de log).¹⁵

¹⁰ Shankar A, Teppala S. _ « Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus. » *J Clin Endocrinol Metab.* Décembre 2011

¹¹Shankar A et Teppala S., « Urinary bisphenol A and hypertension in a multiethnic sample of US adults. », *Journal of Environment and Public Health*, Janvier 2012.

¹²Teppala S, Madhavan S, et Shankar A., « Bisphenol A and Metabolic Syndrome: Results from NHANES. », *International Journal of Endocrinology*, 2012.

¹³ Shankar A et al., « Urinary Bisphenol A Levels and Measures of Obesity: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2008 », 2012.

¹⁴Shankar A, Teppala S, et Sabanayagam C., « Bisphenol A and peripheral arterial disease: results from the NHANES. », *Environmental Health Perspectives*, 2012.

¹⁵Mok-Lin E et al., « Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. », *International Journal of andrology*, 2010.

Les Phtalates :

- L'étude ELFE :

Il a été quantifié au moins un phtalate chez 99,6 % des femmes enceintes étudiées. La moyenne géométrique des femmes analysées est de **7,4 µg/L** d'urine (10,0 µg/g de créatine) pour la somme des métabolites du DEHP et de **11,0 µg/L** (15,0 µg/g de créatinine) pour la somme des métabolites du DINP.

Remarque : Certaines publications scientifiques analysées utilisent des données sur la concentration en phtalate en µg/g de créatinine. Une conversion sera donc effectuée pour harmoniser l'ensemble des données, $10/7,4 = 15/11 = 1,35$ donc 1 µg/L d'urine = 1,35 µg/g de créatine.

- Les risques pour l'enfant exposé *in utero* :

Baisse de QI

Une exposition *in utero* aux phtalates [di-n-butyl phthalate (**DnBP**) et di-isobutyl phthalate (**DiBP**)] a été mise en relation avec **l'abaissement du QI** (Quotient Intellectuel) chez des enfants âgés de 7 ans.

Dans cette étude, les concentrations retrouvées en MnBP (métabolite du DnBP) allaient de 19,4 µg/L (P25) à 79,8 µg/L (P75) et pour le MiBP (métabolite du DiNP) allaient de 5 µg/L (P25) à 19 µg/L (P75). Les enfants des mères du plus haut quartile (P75) comparés aux enfants des mères du plus bas quartile (P25) ont une baisse de QI de 6,7 points pour le DnBP et de 7,6 points pour le DiBP. (Cf. Annexe 3).¹⁶

Les concentrations retrouvées chez les femmes de l'étude ELFE, allaient de 1,6 µg/L (P25) à 29,1 µg/L (P75) pour le MnBP et de 1,4 µg/L (P25) à 27,1 µg/L (P75) pour le MiBP.

Les concentrations retrouvées sont certes moins élevées dans l'étude ELFE concernant le MnBP (P95 : 236,31 µg/L), mais les concentrations sont supérieures pour le MiBP. (P95 : 236,31 µg/L pour MnBP et P95 : 221,68 µg/L pour MiBP).

En comparant les quartiles les plus élevés aux quartiles les moins élevés, le niveau d'imprégnation des femmes enceintes de l'étude ELFE par les deux métabolites des phtalates DnBP et DiBP engendre un risque de baisse de QI de l'enfant.

Féminisation des garçons

Une seconde étude démontre un lien entre **l'exposition *in utero* aux phtalates (MBP, MEP, MBzP et MiBP)** (correspondant à DnBP, DEP, BBzP et DiBP) **et la diminution de la distance ano-génitale chez les petits garçons** des femmes exposées. L'abaissement de la distance ano-génitale traduit une féminisation et a une relation possible avec la cryptorchidie ou des problèmes de fertilité.¹⁷

Dans cette étude, les concentrations retrouvées en MBP allaient de 7,2 µg/L (P25) à 30,9 µg/L (P75), pour MEP allaient de 53,3 µg/L (P25) à 436,9 µg/L (P75), pour MBzP allaient de 3,5 µg/L (P25) à 23,5 µg/L (P75) et pour MiBP allaient de 0,7 µg/L (P25) à 5,1 µg/L (P75). La comparaison entre le plus bas quartile (P25) et le plus haut quartile (>P75) montre un lien entre phtalates et diminution de la distance ano-génitale avec des odds ratio particulièrement élevés : (Cf. Annexes 5 et 6)

- MBP : OR = 10,2 (IC 95 % : 2,5-42,2) pour des concentrations ≥ P75
- MEP : OR = 4,7 (IC 95 % : 1,2-17,4) pour des concentrations ≥ P75

¹⁶Factor-Litvak P et al., « Persistent Associations between Maternal Prenatal Exposure to Phthalates on Child IQ at Age 7 Years. », *PloS one*, décembre 2014.

¹⁷Swan SH et al., « Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. », *Environmental Health Perspectives*, août 2005.

- MBzP : OR = 3,8 (IC 95 % 1,03-1,9) pour des concentrations \geq P75
- MiBP : OR = 9,1 (IC 95 % 2,3-35,7) pour des concentrations \geq P75

Or ces concentrations correspondent, voire sont en dessous des concentrations quantifiées chez les femmes de l'étude ELFE.

Le niveau d'imprégnation des femmes enceintes de l'étude ELFE par les métabolites des phtalates (DnBP, DEP, BBzP, DiBP) engendre un risque d'impact sur l'appareil génital des petits garçons.

- Les risques pour l'adulte exposé directement :

Endométriose

Cette étude démontre une association entre une exposition aux phtalates (mesurés dans les urines) et le développement de l'endométriose en lien avec des problèmes de fertilités chez l'adulte. **Six métabolites des phtalates (MBP, MCMHP, MECPP, MEHP, MEHHP et MEOHP) ont été associés significativement à l'endométriose au sein de la cohorte étudiée.**¹⁸ (Cf. Annexe 8)

Parmi ces phtalates, quatre ont été dosés et quantifiés chez les femmes de l'étude ELFE : MECPP, MEHP, MEHHP et MEOHP (correspondant à la somme des métabolites du DEHP)

Or le diagnostic de l'endométriose a été établi à des concentrations correspondantes pour :

- MECPP de 1,874 à 1196,57 $\mu\text{g/L}$, OR =2.92 (IC 95% : 1,46-5,84) (SPF P95 : 93,87 $\mu\text{g/L}$)
- MEHP de -19,865 à 224,851 $\mu\text{g/L}$, OR =2.59 (IC 95% : 1,17-5,75) (SPF P95 : 37,21 $\mu\text{g/L}$)
- MEHHP de 0,042 à 796,609 $\mu\text{g/L}$, OR =2.20 (IC 95% :1,23-3,94) (SPF P95 : 57,32 $\mu\text{g/L}$)
- MEOHP de 0,4480 à 599,763 $\mu\text{g/L}$, OR =2.33 (IC 95 : 1,26-4,29) (SPF P95 : 45,05 $\mu\text{g/L}$)

Ces concentrations comprennent celles retrouvées dans l'étude ELFE même si elles étaient inférieures. Ces femmes présentent donc des risques de développer une endométriose, ce qui peut avoir de graves conséquences sur leur fertilité.

Stress oxydatif

Une dernière étude révèle une association entre l'exposition aux phtalates et l'augmentation du stress oxydatif, mécanisme impliqué dans le cancer notamment, chez des couples ayant eu recours à l'aide à la procréation. **Une augmentation de ce stress oxydatif est constatée à hauteur de 20 % pour le MEHHP, de 24,1 % pour MEOHP et le MECPP, de 17,8% pour le MiBP.** L'ensemble de ces métabolites des phtalates (DEHP et DiBP) sont aussi retrouvés dans l'étude ELFE chez les femmes étudiées.¹⁹

¹⁸Germaine M. Buck Louis et al., « Bisphenol A and Phthalates and Endometriosis, The ENDO Study », *Fertility and sterility*, 2013.

¹⁹Wu H et al., « Urinary phthalate and phthalate alternative metabolites and isoprostane among couples undergoing fertility treatment. », *Environmental Research*, novembre 2016.

Polluants Organiques Persistant (POP) :

Polybromés :

- L'étude ELFE :

L'ensemble des femmes enceintes étudiées ont été exposées à au moins un retardateur de flamme [les polybromodiphényl éthers (PBDE), le 1,2,5,6,9,10 hexabromocyclododécane (HBCD) et les polybromobiphényles (PBB)] quantifiable dans le sérum. La moyenne géométrique de la concentration sérique totale des PBDE est de **2,78** ng/g de lipides, pour des concentrations allant de **2,12** ng/g de lipides (P25) à **5,66** ng/g de lipides (P95).

- Les risques pour l'enfant exposé *in utero* :

Atteinte de l'hormone thyroïdienne et différenciation sexuelle

Les résultats donnés dans cet article, révèlent **qu'une accumulation en retardateur de flammes dans le placenta des femmes enceintes peut altérer le fonctionnement de l'hormone thyroïdienne de leur fœtus et avoir des conséquences sur la différenciation sexuelle de leur futur enfant**. Plus précisément, les BDE-47, -99, -100 sont négativement associés avec l'hormone thyroïdienne T3 chez les garçons alors que, les BDE-47, -99, -100 et -153 sont positivement associés à l'hormone thyroïdienne T3 chez les filles. Ou encore, les BDE-99 et -209 placentaires sont négativement associés avec la rT3 chez les garçons, alors que le BDE-99 est positivement associé à la rT3 chez les filles (il est évoqué dans chacun des cas de concentrations placentaires). ²⁰ (Cf. Annexe 9)

Globalement les concentrations placentaires en PBDEs retrouvées sont plus élevées chez les garçons que chez les filles.

Les concentrations placentaires retrouvées allaient pour :

- BDE-47 de 0,12 ng/g lip (percentile minimal) à 140,5 ng/g lip (percentile maximal)
- BDE-99 de 0,16 ng/g lip (percentile minimal) à 222,8 ng/g lip (percentile maximal)
- BDE-100 de 0,06 ng/g lip (percentile minimal) à 50 ;1 ng/g lip (percentile maximal)
- BDE-153 de 0,07 ng/g lip (percentile minimal) à 513,2 ng/g lip (percentile maximal)
- BDE-209 de 0,25 ng/g lip (percentile minimal) à 50,4 ng/g lip (percentile maximal)

Les concentrations retrouvées sont certes moins élevées dans l'étude de SPF, mais elles entrent dans ces intervalles pour BDE-47, -153 et -209. De plus l'annexe 9, nous montre la relation entre les concentrations en PBDEs et celles en hormone thyroïdienne en fonction du sexe de l'enfant.

Les femmes de l'étude ELFE présentent donc un risque concernant la différenciation sexuelle de leur futur enfant due à l'exposition aux retardateurs de flammes bromés.

Atteinte cognitive

Une autre étude s'appuie sur la cohorte PELAGIE (population de femmes et de leurs enfants de Bretagne en France). Elle met en évidence la relation **entre l'abaissement « du score de la compréhension verbale » chez les enfants âgés de 6 ans et de fortes concentrations en BDE99 et BDE209 retrouvées dans les poussières de leurs habitations**, constatée en particularité chez les petits

²⁰Leonetti C et al., « Brominated flame retardants in placental tissues: associations with infant sex and thyroid hormone endpoints. », *Environmental Health*, novembre 2016.

garçons. Une association existe donc entre une exposition environnementale aux PBDE et le neuro-développement chez des enfants âgés de 6 ans.²¹

Or, les retardateurs de flammes BDE99 et 209 ont été retrouvés dans le sérum des femmes enceintes de la cohorte ELFE.

- Les risques pour l'adulte exposé directement :

Problèmes thyroïdiens

Cet article utilisant les résultats de l'étude NHANES, met en évidence une association entre **l'exposition aux PBDEs et le développement de problèmes thyroïdiens chez l'adulte et plus précisément chez les femmes**.²² En effet, les femmes ayant les plus fortes concentrations en BDE-47, -99, -100 sont celles qui ont les OR les plus élevés en relation avec les maladies de la thyroïde en comparaison avec les plus bas quartiles : (Cf. Annexe 10)

- Pour BDE47 OR = 1,48 (IC 95% :1,05-2,09)
- Pour BDE99 OR = 1,78 (IC 95% : 1,16-2,75)
- Pour BDE100, OR= 1,50 (IC 95% :0,97-2,31)
- Pour la sommes des PBDE OR= 1,61 (IC 95% :1,1-2,4)

Les femmes de la cohorte ELFE présentent donc aussi des risques de développer un problème thyroïdien en relation à l'exposition aux retardateurs de flammes bromés.

Perfluorés :

- L'étude ELFE :

Chez toutes les femmes dosées, au moins un composé perfluoré a été quantifié dans leur sérum. La concentration moyenne retrouvée pour l'ensemble de ces composés est **de 7,7 µg/L** (0,8 µg/g de lipides). Parmi les 17 analysés, le PFOS, le PFOA, le PFHxS, le PFNA et le PFDA contribuent à eux seuls à 80% de l'imprégnation totale des composés perfluorés.

Remarque : Afin d'harmoniser l'ensemble des données une conversion est nécessaire ; $7,7/0,8 = 0,104$ donc 1µg/L de sérum = 0,104 µg/g de créatine.

- Les risques pour l'enfant exposé *in utero* :

Risques infectieux

Cette étude révèle une **association entre une exposition prénatale aux composés perfluorés (PFOS et PFOA) et la prévalence de la fièvre** chez les enfants âgés de 1 à 4 ans (359 enfants étudiés), ce qui **un marqueur de la présence d'une infection. L'exposition au PFOS et PFOA aurait donc des conséquences immunotoxiques** chez l'enfant.

Plus précisément, une exposition *in utero* au PFOS en comparant le plus haut tercile au plus bas tercile, a été associée significativement à l'augmentation du nombre de jour où l'enfant est fiévreux (RR : 1.65

²¹Chevrier C et al., « Childhood exposure to polybrominated diphenyl ethers and neurodevelopment at six years of age. », *Neurotoxicology*, mars 2016.

²²Allen JG et al., « PBDE flame retardants, thyroid disease, and menopausal status in U.S. women. », *Environmental Health*, mai 2016.

(95% CI : 1.24, 2.18) avec un OR de 2.35 (95% CI : 1,31-4,11). Cela a aussi été constaté pour une exposition au PFOA avec un OR de 1.97 (95% CI : 1,07-3,62).²³

Or dans l'étude ELFE, PFOS et PFOA font partie des perfluorés participant à 80 % de l'imprégnation des femmes enceintes.

Cette imprégnation chez la femme peut donc avoir des conséquences sur son fœtus et engendrer entre 1 et 4 ans chez l'enfant une diminution de son immunité et donc un risque infectieux.

- Les risques pour l'adulte exposé *in utero*

Obésité

Une autre étude démontre une **association entre l'exposition *in utero* au PFOA et le développement de l'obésité à l'âge de 20 ans** chez les filles exposées. L'association a aussi été constatée chez les garçons mais de façon moins précise.

Une exposition au PFOA *in utero*, en comparant le plus haut quartile (5,8 ng/mL) au plus bas quartile (2,3 ng/mL), a été **associée au surpoids ou à l'obésité**, RR : 3.1 (IC95% : 1,4-6,9] et associée avec une augmentation du tour de taille > 88 cm chez les filles, RR : 3.0 (IC95% 1,3-6,8) à l'âge de 20 ans (Cf. Annexe 11). Il a été estimé que cela équivalait à **une augmentation de 1,6 kg/m²** (IC95% : 0,6-2,6) concernant l'IMC (Indice de masse corporel) et **de 4.3 cm** (IC95% : 1,4-7,3) concernant le tour de taille.²⁴

Or les concentrations en PFOA retrouvées chez les femmes enceintes de la cohorte ELFE vont de 1,07 ng/mL (P25) à 3,7 ng/mL (P95). A cette concentration, l'association entre l'exposition au PFOA est supérieure à 1 mais non statistiquement significative pour le surpoids [RR : 1.5 ; IC95 : 0,6-3,5] et pour l'augmentation de tour de taille (RR = 1.7 ; IC95 : 0,7-4,1). Cependant, le risque existe plus vraisemblablement pour les enfants des 5% de femmes ayant une imprégnation en PFOA supérieure à 3,7ng/mL.

Baisse de la qualité du sperme

Un autre article révèle **une association entre l'exposition *in utero* au PFOA et la qualité du sperme** chez les hommes.²⁵

Plus précisément, en comparant le tercile les plus haut (≥ 4,40-16,57 ng/mL) au plus bas (1,26-3,15 ng/mL), les hommes ayant les concentrations en PFOA les plus importantes ont une baisse de 33% (-33%, 95% CI : -54, -1) de la concentration en sperme et une baisse de 34% (-34%, 95% CI: -58, 6%) concernant la concentration totale en sperme.

Il existe aussi une relation mais non significative concernant l'association entre l'exposition *in utero* au PFOA et la mobilité des spermatozoïdes qui baisse de 13% (-13%, 95% CI : -23, -2%) pour les hommes les plus exposés au PFOA. Ces mêmes hommes ont aussi une augmentation de leur concentration en hormone FSH (Hormone Folliculo-stimulante) de 31% (95% CI : 5-64%) et en hormone LH (Hormone Lutéinisante) de 24% (IC95% : 4-48%). (Cf. Annexe 12)

²³Dalsager L et al., « Association between prenatal exposure to perfluorinated compounds and symptoms of infections at age 1-4years among 359 children in the Odense Child Cohort. », *Environment international*, 2016.

²⁴Halldorsson TI et al., « Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. », *Environmental Health Perspectives*, mai 2012.

²⁵Anne Vested et al., « Associations of in Utero Exposure to Perfluorinated Alkyl Acids with Human Semen Quality and Reproductive Hormones in Adult Men », *Environmental Health Perspectives*, 2013.

Polychlorobiphényles (PCB) :

- L'étude ELFE :

Les PCB ont été dosés dans le sérum des femmes enceintes. La moyenne géométrique de la concentration sérique en PCB totaux est de 82,5 ng/g de lipides (810,8 ng/L). SPF indique qu'aucune femme sélectionnée ne dépasse le seuil sanitaire critique de 700 ng/g de lipides, au-dessus duquel il existe un risque d'effet néfaste sur le développement neurologique et psychomoteur de l'enfant à naître. Les concentrations en PCB totaux retrouvés chez ces femmes vont de 54,01 µg/g de lipides (P25) à 209,74 µg/g de lipides (P95).

Remarque : Conversion nécessaire vis à vis de la littérature scientifique afin d'avoir une uniformisation des unités : 82,5 ng/g de lip = 810,8 ng/L

- Les risques pour l'adulte exposé *in utero*

Atteinte de la fertilité

Une publication suivante de l'Ecole de Santé publique de Berkeley, **démontre qu'une exposition *in utero* aux PCB perturbe le bon développement de l'enfant à naître, ce qui a des conséquences sur la vie adulte des petites filles, plus précisément en termes de difficulté à être enceinte.**²⁶

L'exposition au PCB a été mesurée par dosages dans le sérum chez les mères quelques jours après la naissance de leurs filles. Globalement il est constaté que la **probabilité pour les filles de tomber enceinte chute de 38%** (IC 95% : 17%-53%) et **que l'infertilité est multipliée par 3 parmi les femmes dont les mères ont les concentrations en PCB les plus élevées** (après 13 cycles, 30% ne sont pas tombées enceintes contre 11%). Cela est associé à « un temps pour tomber enceinte » augmenté (en comparant le 75^{ème} percentile ou 25^{ème} percentile).

Plus précisément, les PCB -187, -156 et -99 quantifiés chez les mères sont associés avec une augmentation du « temps pour tomber enceinte » chez leur fille et les PCB105, -138 et -183 quantifiés chez les mères sont associés avec diminution du « temps pour tomber enceinte » chez leur fille.

En comparant les concentrations retrouvées chez les mères en PCB entre le 25^{ème} percentile et le 75^{ème} percentile, l'infertilité est multipliée par 3. Les filles des mères les plus exposées (P75) aux PCB sont 30% à ne pas être tombées enceinte après 13 cycles alors que chez les filles des mères les moins exposées aux PCB (P25) seulement 11% après 13 cycles ne sont pas tombées enceintes. (Cf. Annexe 13 et 14)

Deux de ces PCB étudiés dans cette étude ont été aussi dosés par SPF, le PCB 156 et le PCB 105. Ils ont été quantifiés :

- **PCB 156** : de 0,01 ng/mL à 0,94 ng/mL , ce qui correspond de 1,02 ng/g de lip à 95,65 ng/g de lip
- **PCB 105** : de 0,01 ng/mL à 0,74 ng/mL , ce qui correspond de 1,02 ng/g de lip (min) à 75,29 ng/g de lip (max)

Dans l'étude ELFE, le PCB 156 a été quantifié chez les femmes enceintes entre 1,36 ng/g de lip (P25) et 5,02 ng/g de lip (P75) et pour le PCB 105 entre 0,70 ng/g de lip (P25) et 3,01 ng/g de lip (P75).

Ces concentrations sont inférieures à celles de l'étude de Berkeley, mais sont au-dessus des concentrations minimales. Les filles des femmes enceintes de SPF présentent donc aussi des risques

²⁶Barbara A. Cohn, « Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in mothers and time to pregnancy in daughters », *Reproductive Toxicology*, avril 2011.

liés à des problèmes de fertilité à l'âge adulte, en relation avec une augmentation de « leur temps pour tomber enceinte ».

Risque de cancer du sein

La seconde étude de Berkeley a mis en évidence une association entre **l'exposition au PCB-203 mesuré** chez des femmes quelques jours après la naissance de leur enfant **et l'augmentation du risque de cancer du sein avant 50 ans multiplié par 6 entre le quartile le plus élevé et le quartile le moins élevé** (OR = 6.3, IC95 % : 1.9-21.7). (Cf. Annexe 15)

Cette étude signale que le PCB 203 est l'un des PCB s'éliminant le plus lentement de notre organisme et serait le reflet de l'exposition aux PCB pendant les premiers jours de la vie, incluant la vie *in utero*, la petite enfance et la puberté.²⁷

Le PCB 203 n'a pas été dosé dans le sérum des femmes enceintes de l'étude ELFE mais, sauf à en apporter la preuve, cette exposition ne peut pas être écartée.

²⁷Barbara A. Cohn et al., « Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. », *Breast Cancer Research and Treatment*, septembre 2012.

Pesticides :

- L'étude ELFE

100% des femmes enceintes étudiées par SPF sont imprégnées par des pyréthrinoïdes à une concentration moyenne de **1,18 µg/L** pour la somme des pyréthrinoïdes. Une mère sur deux présente un niveau quantifiable pour au moins un métabolite de pesticides organophosphorés. Ces deux groupes de pesticides font partie aujourd'hui des insecticides les plus utilisés aujourd'hui.

- Les risques pour l'enfant exposé *in utero* :

Dans l'étude ELFE l'atrazine n'a pas été quantifiée chez les femmes étudiées, mais ce pesticide a cependant été détecté (<LOQ).

L'étude PELAGIE menée en Bretagne auprès de plusieurs milliers de femmes enceintes met en évidence un lien entre l'exposition *in utero* à l'atrazine et le petit poids du bébé : OR = 1.5 (IC 95 %, 1,0-2,2) et un petit périmètre crânien : OR = 1.7 (IC 95%, 1,0-2,7) ²⁸. Ces caractéristiques témoignent d'anomalies du développement du nourrisson.

Quelques organophosphorés ont été quantifiés chez les femmes enceintes dans l'étude ELFE pour les quartiles les plus élevés. Une étude démontre une relation entre une exposition aux organophosphates (métabolites des organophosphorés) et impact sur l'enfant. Les enfants ayant été les plus exposés *in utero* aux organophosphates comparés aux enfants les moins exposés ont une baisse de QI (Quotient Intellectuel) de 7 points.²⁹

Troubles du neurodéveloppement

Concernant l'imprégnation totale des femmes étudiées dans ELFE aux pyréthrinoïdes, une étude démontre que **les enfants des femmes habitant à proximité (<1,5 km) de lieux où les pesticides pyréthrinoïdes sont appliqués** entre le moment de la conception et le 3^{ème} mois de grossesse, présentent un plus grand risque de **problèmes de retard dans le développement et d'apparition des caractéristiques de l'autisme** (Etude CHARGE). Plus précisément, l'association significative a été établie entre l'exposition aux pyréthrinoïdes pendant le troisième mois de grossesse et le retard du développement avec des OR variant de 1,69 (IC 95% : 0,74-3,88) à 2,3 (IC 95% :1,18-4,67), pour des personnes vivant entre 1,25 km et 1,75 km du lieu d'application des pesticides (cultures agricoles). ³⁰ (Cf. Annexe 16)

Les enfants des femmes enceintes de la cohorte ELFE ont potentiellement des risques d'avoir des troubles du neurodéveloppement (autisme par exemple) provoquée par l'exposition au pyréthrinoïdes notamment.

²⁸Chevrier C et al., « Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the PELAGIE birth cohort », *Environmental Health Perspectives*, juillet 2011.

²⁹Bouchard MF et al., « Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. », *Environmental Health Perspectives*, août 2011.

³⁰Shelton JF et al., « Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. », *Environmental Health Perspectives*, octobre 2014.

CONCLUSION :

La présente revue de la littérature, bien que non exhaustive sur les quelques polluants de chaque catégorie étudiée ((bisphénol A, phtalates, polybromés, perfluorés, PCB), pesticides (pyréthrinoides...)), **met en évidence un lien significatif entre exposition *in utero* à un certain nombre de perturbateurs endocriniens et atteinte de la santé de l'enfant et du futur adulte. De même, l'exposition directe à ces perturbateurs endocriniens peut affecter la santé de l'adulte.**

Les données animales n'ont pas été analysées dans la présente note, mais plusieurs centaines d'études montrent des effets à des concentrations correspondant aux concentrations mesurées dans l'étude ELFE, comme le montre le récent rapport de l'Endocrine Society.

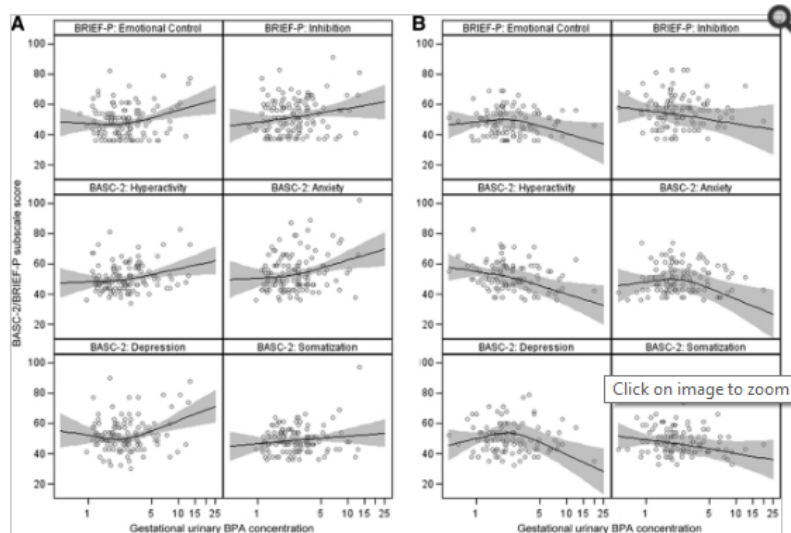
Il serait nécessaire de réaliser une revue de la littérature plus complète mais la **convergence des études chez l'humain et chez l'animal permet en conséquence de conclure, que la probabilité de ces effets dans l'espèce humaine est très élevée.**

Cela conforte la nécessité de mettre en œuvre de façon urgente, l'objectif de réduction de l'exposition de la population défini par la stratégie nationale perturbateurs endocriniens (SNPE) et plus largement de développer une politique de protection systématique de la période de la grossesse et de la petite enfance.

ANNEXES PAR PUBLICATIONS :

Bisphénol A :

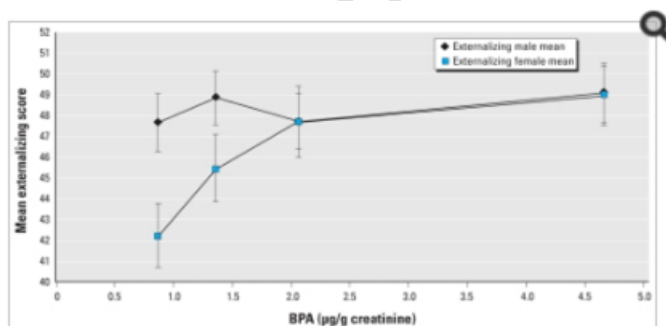
Annexe 1: Scatterplot and adjusted smoothed regression of gestational urinary BPA concentrations and BASC-2/BRIEF-P subscale scores at 3 years of age: A, girls; B, boys. Models were adjusted for race (white, black, or other), household income.



Scatterplot and adjusted smoothed regression of gestational urinary BPA concentrations and BASC-2/BRIEF-P subscale scores at 3 years of age: A, girls; B, boys. Models were adjusted for race (white, black, or other), household income (continuous, in thousands of dollars), education (graduate/professional school, bachelor's degree, some college, high school, or less than high school), marital status (married or unmarried), depressive symptoms during pregnancy (continuous), Home Observation for Measurement of the Environment scores (continuous), \log_{10} -transformed mean gestational serum cotinine concentrations, and \log_{10} -transformed mean gestational low molecular weight urinary phthalate concentrations. The relationship was smoothed by using a restricted, cubic, polynomial spline with knots at the 10th, 50th, and 90th percentiles of the gestational urinary BPA concentrations. Black lines represent mean regression lines, gray bands are 95% CIs, and dots are raw data.

Source: Braun JM. et al., « Impact of Early-Life Bisphenol A Exposure on Behavior and Executive Function in Children », *Pediatrics*, novembre 2011.

Annexe 2: Mean \pm SE adjusted externalizing BASC-2 score by median 16-week BPA quartile, stratified by child sex. Data are adjusted for maternal age



Mean \pm SE adjusted externalizing BASC-2 score by median 16-week BPA quartile, stratified by child sex. Data are adjusted for maternal age (< 25, 25–34, and \geq 35 years), race (white and nonwhite), maternal education (< 12 years, 12 years, $>$ 12 years), household income (< \$40,000, \$40,000 to < \$80,000, \geq \$80,000), HOME score (< 35, 35 to < 40, and \geq 40), marital status (married vs. unmarried), and maternal depression during pregnancy (minimal/mild vs. moderate/severe).

Source: Braun JM et al., « Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior », *Environmental Health Perspectives*, décembre 2009.

Phthalates :

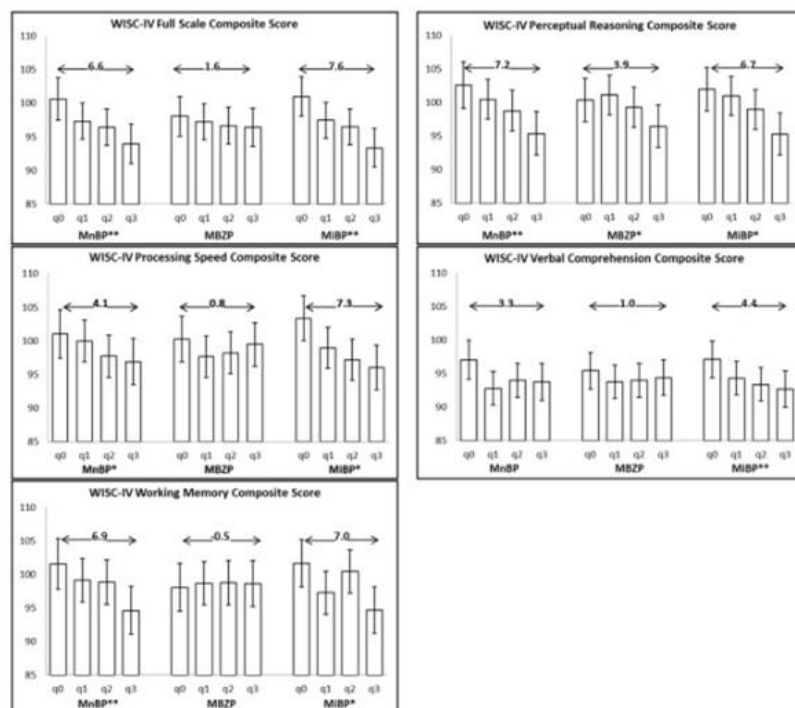
Annexe 3: Distribution of Phthalate metabolites (ng/ml) in maternal spot urine during the third trimester of pregnancy (n=328)

Metabolite	Mean	95% CI	LOD*	%<LOD	Range	25%	Median	75%
MnBP	37.6	(33.5, 42.3)	0.6	0	1.2–1,110	19.4	38.0	79.8
MBzP	13.4	(11.6, 15.4)	0.22	0.3	ND–550.4	5.8	14.4	30.0
MEHHP	22.3	(19.4, 25.5)	0.7	0	1.1–1750	10.6	21.8	47.2
MEHP	4.95	(4.2, 5.7)	1.2	16.2	ND–613	1.9	4.9	12.4
MEP	160.5	(140.4, 183.4)	0.53	0	7.8–6045.6	69.9	141.5	334.1
MiBP	9.1	(8.1, 10.2)	0.3	0.3	ND–374.4	5.0	9.2	19.0

ND=not detected.

Source: Factor-Litvak P et al., « Persistent Associations between Maternal Prenatal Exposure to Phthalates on Child IQ at Age 7 Years. », *PLoS one*, décembre 2014

Annexe 4: Adjusted mean WISC-IV total score and subtest scored by lowest to highest quartile of maternal prenatal phthalate metabolite concentration (where q0=lowest quartile, q4=highest quartile, q2 and q3 intermediate quartiles)



Adjusted mean WISC-IV total score and subtest scored by lowest to highest quartile of maternal prenatal phthalate metabolite concentration (where q0=lowest quartile, q4=highest quartile, q2 and q3 intermediate quartiles).

Means adjusted for urine specific gravity, maternal IQ, ethnicity, alcohol use during pregnancy, education, marital status, quality of the home environment (HOME score) and sex of child. * $p < 0.05$, ** $p \leq 0.01$.

Source: Factor-Litvak P et al., « Persistent Associations between Maternal Prenatal Exposure to Phthalates on Child IQ at Age 7 Years. », *PLoS one*, décembre 2014

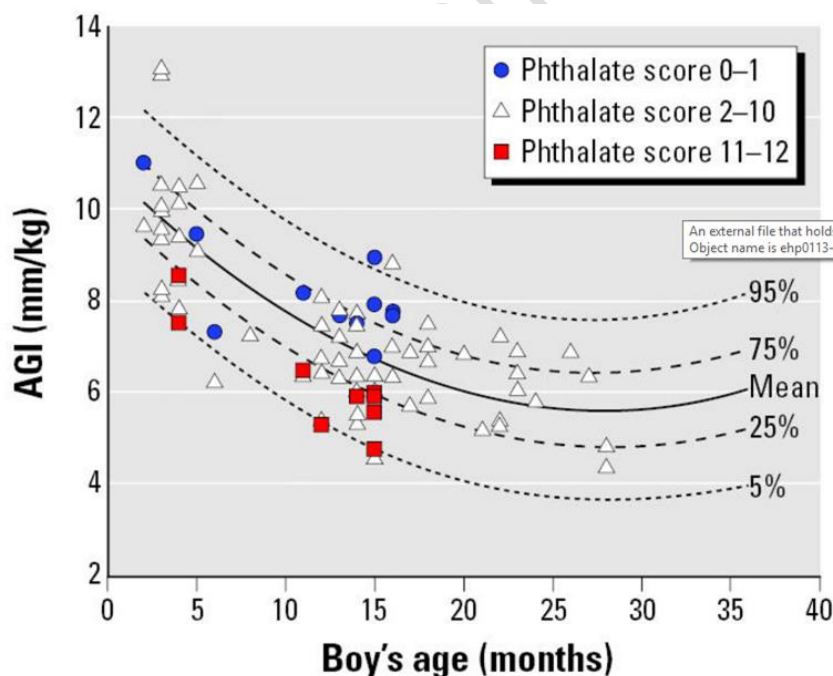
Annexe 5: Percentiles of phthalate monoester metabolites.

	Percentile (ng/mL)				
Monoester metabolite	25th	50th	75th	Percent > LOD ^a	
Phthalate monoester metabolite					
MBP	7.2	13.5	30.9	96.5	
MBzP	3.5	8.3	23.5	94.1	
M CPP	0.7	2.1	3.6	69.4	
MEP	53.3	128.4	436.9	97.6	
MiBP	0.7	2.5	5.1	74.1	
MMP	0.7	0.7	3.2	49.4	
Metabolites of DEHP					
MEHHP	6.0	11.4	20.1	97.6	
MEHP	1.3	3.3	9.0	77.6	
MEOHP	5.1	11.1	19.0	94.1	

^aLOD for all metabolites was between 0.95 and 1.07 ng/mL.

Source: Swan SH et al., « Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. », *Environmental Health Perspectives*, août 2005.

Annexe 6: Mean AGI (mm/kg) in relation to boys' age at examination (months).



Source: Swan SH et al., « Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. », *Environmental Health Perspectives*, août 2005.

Annexe 7: OR (95% CI) for AGI less than expected from regression model, by monoester metabolite level.

Monoester metabolite	Level (percentile)	AGI < expected	AGI ≥ expected	OR (95% CI)
MBP	Low	5	15	Referent
	Medium	24	19	3.8 (1.2 to 12.3)
	High	17	5	10.2 (2.5 to 42.2)
MBzP	Low	6	13	Referent
	Medium	26	18	3.1 (1.002 to 9.8)
	High	14	8	3.8 (1.03 to 13.9)
MEP	Low	7	14	Referent
	Medium	25	19	2.6 (0.9 to 7.8)
	High	14	6	4.7 (1.2 to 17.4)
MiBP	Low	6	16	Referent
	Medium	23	18	3.4 (1.1 to 10.5)
	High	17	5	9.1 (2.3 to 35.7)

Low, < 25th percentile; medium, ≥25th and < 75th percentile; high, ≥75th percentile.

Source: Swan SH et al., « Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. », *Environmental Health Perspectives*, août 2005.

Annexe 8: Phthalates and bisphenol A and the odds of an endometriosis diagnosis by cohort and model, ENDO Study, 2007–2009 (n=600).

Chemicals	Operative Cohort (n=473)	Population Cohort (n=127)	Operative Cohort (n=473)	Population Cohort (n=127)	Bootstrap Method (n=127)
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	AOR ^a (95% CI)	AOR ^a (95% CI)	AOR
Phthalates					
mMP	1.00 (0.84, 1.21)	0.96 (0.55, 1.69)	0.98 (0.78, 1.24)	1.25 (0.66, 2.37)	1.39 (0.68, 2.86)
mEP	0.97 (0.81, 1.17)	0.87 (0.49, 1.54)	1.01 (0.82, 1.24)	1.07 (0.56, 2.04)	1.19 (0.51, 2.40)
mCPP	0.83 (0.69, 1.01)	1.05 (0.60, 1.82)	0.78 (0.63, 0.98)	1.27 (0.71, 2.26)	1.33 (0.63, 2.36)
mBP	1.08 (0.90, 1.30)	1.23 (0.70, 2.15)	1.11 (0.86, 1.43)	2.62 (1.14, 6.05)	3.61 (1.17, 11.0)
miBP	1.02 (0.85, 1.22)	1.35 (0.72, 2.56)	1.02 (0.80, 1.29)	2.22 (0.98, 5.04)	3.26 (0.99, 10.2)
mECCP	0.98 (0.81, 1.17)	1.78 (1.02, 3.11)	0.99 (0.79, 1.25)	2.92 (1.46, 5.84)	3.53 (1.54, 8.07)
mCMHP	0.99 (0.82, 1.19)	1.56 (0.89, 2.73)	0.98 (0.77, 1.26)	2.65 (1.33, 5.31)	3.34 (1.25, 8.27)
mEHHP	1.09 (0.91, 1.31)	1.74 (1.03, 2.92)	1.10 (0.89, 1.36)	2.20 (1.23, 3.94)	2.61 (0.99, 6.23)
mEOHP	1.05 (0.87, 1.26)	1.70 (1.00, 2.88)^b	1.06 (0.85, 1.32)	2.33 (1.26, 4.29)	2.65 (1.15, 5.50)
mCHP	1.08 (0.89, 1.30)	0.63 (0.09, 4.57)	1.07 (0.87, 1.32)	0.74 (0.23, 2.45)	1.89 (0.16, 4.02)
mBzP	0.89 (0.74, 1.08)	1.04 (0.60, 1.80)	0.84 (0.65, 1.07)	1.47 (0.76, 2.85)	1.63 (0.75, 3.28)
mEHP	1.18 (0.97, 1.44)	2.18 (1.05, 4.56)	1.20 (0.97, 1.49)	2.59 (1.17, 5.75)	3.06 (1.60, 6.22)
mOP	1.03 (0.86, 1.23)	0.79 (0.25, 2.53)	1.06 (0.87, 1.29)	0.84 (0.40, 1.78)	0.97 (0.003, 3.95)
mNP	0.86 (0.69, 1.07)	0.91 (0.48, 1.72)	0.85 (0.68, 1.06)	0.90 (0.50, 1.63)	0.90 (0.40, 1.54)
BPA	0.93 (0.77, 1.12)	1.62 (0.93, 2.80)	0.96 (0.79, 1.19)	1.68 (0.96, 2.92)	1.82 (1.01, 3.36)

NOTE: Concentrations were log transformed and rescaled by their standard deviations for analysis. Significant ORs in boldface.

^aAOR adjusted for age (years), BMI (continuous) and creatinine (continuous).

^bCI before rounding (1.0002, 2.8769)

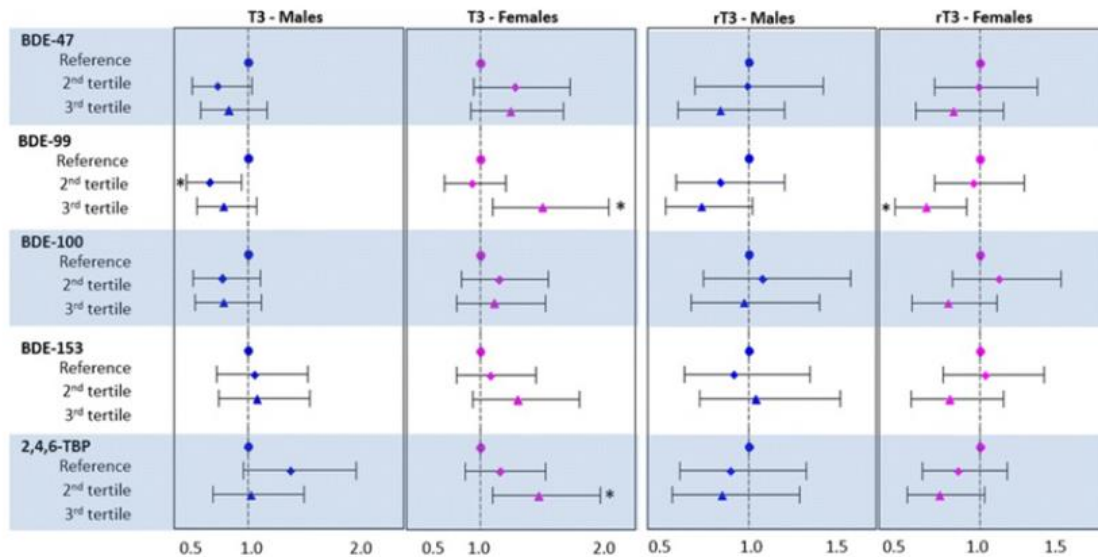
CI, denotes 95% confidence interval; OR, odds ratio.

Source: Germaine M. Buck Louis et al., « Bisphenol A and Phthalates and Endometriosis, The ENDO Study », *Fertility and sterility*, 2013.

Polluants Organiques Persistants (POP):

Retardateur de flamme bromés :

Annexe 9: Multiplicative change in T3 and rT3 concentrations measured in placenta separated by tertile of each BFR. Analyses are adjusted for gestational age and maternal age. *Horizontal bars* reflect the 95% CI and * indicates $p < 0.05$



Multiplicative change in T3 and rT3 concentrations measured in placenta separated by tertile of each BFR. Analyses are adjusted for gestational age and maternal age. *Horizontal bars* reflect the 95% CI and * indicates $p < 0.05$

Source: Leonetti C et al., « Brominated flame retardants in placental tissues: associations with infant sex and thyroid hormone endpoints. », *Environmental Health*, novembre 2016.

Annexe 10: Fully-adjusted, survey-weighted associations between serum PBDE concentrations and having a current thyroid problem. Adjusted for: age, race/ethnicity, BMI, education, smoking, alcohol consumption, and current hormone use

	BDE47 n = 1075		BDE99 n = 1061		BDE100 n = 1089		BDE153 n = 1089		Sum BDEs n = 1061	
	OR	(95 % CI)	OR	(95 % CI)	OR	(95 % CI)	OR	(95 % CI)	OR	(95 % CI)
Men and Women Combined										
Q1 + Q2 (ref)	1		1		1		1		1	
Q3	0.55	(0.20–1.49)	0.93	(0.38–2.27)	0.74	(0.44–1.25)	0.92	(0.30–2.84)	0.57	(0.23–1.39)
Q4	1.32	(0.90–1.96)	1.22	(0.80–1.84)	1.13	(0.79–1.60)	1.14	(0.56–2.31)	1.09	(0.71–1.67)
All Women										
Q1 + Q2 (ref)	1		1		1		1		1	
Q3	0.60	(0.19–1.85)	0.75	(0.27–2.08)	0.65	(0.27–1.54)	1.00	(0.27–3.78)	0.36**	(0.15–0.89)
Q4	1.48**	(1.05–2.09)	1.78**	(1.16–2.75)	1.50*	(0.97–2.31)	1.44	(0.68–3.05)	1.61**	(1.10–2.36)
Postmenopausal Women										
Q1 + Q2 (ref)	1		1		1		1		1	
Q3	0.81	(0.24–2.71)	0.99	(0.34–2.93)	0.23**	(0.07–0.68)	0.50	(0.13–1.90)	0.54	(0.15–1.97)
Q4	2.15*	(0.86–5.37)	3.63**	(1.12–11.8)	2.02*	(0.93–4.36)	1.25	(0.49–3.21)	2.20*	(0.92–5.26)

*** $p < 0.01$, ** $p < 0.05$, * $p < 0.1$

Source: Allen JG et al., « PBDE flame retardants, thyroid disease, and menopausal status in U.S. women. », *Environmental Health*, mai 2016.

Perfluorés:

Annexe 11: Associations^a between in utero exposure to PFOA and risk of being overweight or having waist circumference above action level II at 20 years of age for females (n = 345) and males (n = 320).

PFOA in quartiles [median (range)] ^c	Overweight (BMI ≥ 25 kg/m ²) [RR (95% CI)]			High waist circumference ^b [RR (95% CI)]		
	Cases/no.	Crude	Adjusted ^d	Cases/no.	Crude	Adjusted ^d
Females						
1 2.3 (0.1–2.8)		10/91		1.0	1.0	9/91
2 3.3 (2.8–3.7)		12/87		1.3 (0.6, 2.8)	1.5 (0.6, 3.5)	13/87
3 4.2 (3.7–4.8)		15/81		1.7 (0.8, 3.5)	2.0 (0.9, 4.7)	10/81
4 5.8 (4.8–19.8)		24/86		2.5 (1.3, 5.0)	3.1 (1.4, 6.9)	24/86
p-Value for trend				0.007	0.003	
Males^f						
1 2.3 (1.2–2.8)		13/74		1.00	1.00	1/74
2 3.3 (2.8–3.7)		17/81		1.2 (0.6, 2.3)	1.2 (0.6, 2.6)	4/81
3 4.3 (3.7–4.8)		14/78		1.0 (0.5, 2.0)	1.0 (0.4, 2.2)	3/77
4 5.8 (4.8–16.6)		16/87		1.0 (0.5, 2.0)	1.1 (0.5, 2.6)	3/86
p-Value for trend				0.97	0.89	

aLog-Poisson regression with robust variance estimation, as implemented in PROC GENMODE in SAS. bWaist circumference > 88 cm for females and > 102 cm for males (Lean et al. 1995). cNanograms per milliliter serum. dAdjusted for maternal age, maternal education, maternal prepregnancy BMI, smoking during pregnancy, parity, infant birth weight, and offspring age at follow-up. eChi-square test (Type III) with PFOA included in the regression model as an ordinal variable. fWaist circumference was missing for two male offspring (n = 318).

Source: Halldorsson TI et al., « Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. », *Environmental Health Perspectives*, mai 2012.

Annexe 12: Semen, testicular size, and reproductive hormone characteristics for 169 young Danish men stratified by tertiles of maternal serum PFOA concentrations at pregnancy week 30.

Parameter	n	Median (25th–75th percentile)			Spearman's rho	ptrend	Percent difference from low PFOA (95% CI)		Adjusted β (SE) ^c	Adjusted ptrend
		Low PFOA	Medium PFOA	High PFOA			Medium PFOAb	High PFOAb		
Sperm concentration (million/mL)	168	33 (23–59)	46 (14–71)	30 (10–66)	–0.11	0.15	–7 (–42, 47)	–34 (–58, 5)	–0.11 (0.04)	0.01
Total sperm count (million)	123	121 (59–187)	144 (59–204)	74 (31–223)	–0.15	0.10	2 (–42, 81)	–34 (–62, 12)	–0.20 (0.06)	0.001
Semen volume (mL)	123	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (2–4)	0.09	0.34	14 (–8, 41)	12 (–8, 37)	–0.01 (0.02)	0.54
Percentage progressive spermatozoa	167	67 (60–77)	60 (51–70)	66 (52–72)	–0.14	0.08	–9 (–17, 1)	–8 (–16, 2)	–0.02 (0.01)	0.10
Percentage morphologically normal spermatozoa	152	9 (5–13)	7 (4–12)	9 (4–13)	–0.05	0.54	–24 (–45, 6)	–19 (–42, 13)	–0.05 (0.03)	0.13
Mean testicular volume (mL)	168	15 (12–20)	15 (11–20)	15 (11–19)	–0.06	0.41	1 (–12, 16)	–6 (–18, 8)	–0.01 (0.01)	0.62
Testosterone (nmol/L)	169	22 (18–25)	21 (17–24)	21 (18–26)	–0.03	0.70	–2 (–13, 10)	1 (–10, 12)	0.00 (0.01)	0.70
Estradiol (nmol/L)	169	0.09 (0.08–0.11)	0.09 (0.08–0.12)	0.10 (0.08–0.12)	0.11	0.15	1 (–11, 15)	7 (–6, 21)	0.02 (0.01)	0.17
LH (IU/L)	169	4.2 (3.1–5.7)	4.2 (3.1–5.2)	4.7 (3.8–5.7)	0.12	0.11	6 (–11, 27)	24 (4, 48)	0.04 (0.02)	0.03
FSH (IU/L)	169	2.6 (1.8–3.8)	3.1 (2.4–4.2)	3.3 (2.4–4.8)	0.17	0.03	15 (–8, 44)	31 (5, 64)	0.06 (0.02)	0.01
Inhibin B (pg/mL)	169	224 (172–258)	213 (153–278)	223 (169–262)	–0.02	0.82	2 (–14, 21)	0 (–15, 18)	–0.02 (0.02)	0.19
SHBG (nmol/L)	169	26 (22–34)	26 (20–33)	26 (22–33)	–0.03	0.72	–4 (–16, 10)	–3 (–15, 12)	–0.01 (0.01)	0.44
EAI	169	78 (67–94)	82 (66–101)	81 (67–99)	0.02	0.85	2 (–11, 17)	3 (–10, 18)	0.01 (0.01)	0.66

The number of participants in each regression analysis depended on the outcome variable and missing data in the covariates. aSpearman's rho and p-value for PFOA (continuous) and untransformed outcomes. bAll multivariable regression results were adjusted for history of reproductive tract disease, son's body mass index, son's smoking status, maternal smoking during pregnancy, and socioeconomic status. Sperm concentration, total sperm count, progressive spermatozoa, semen volume, and testicular volume were adjusted for abstinence time; sperm concentration was also adjusted for spillage during semen sample collection; progressive spermatozoa was also adjusted for time from ejaculation to semen analysis; reproductive hormones were also adjusted for time of day of blood sampling. cAdjusted β-coefficient for PFOA modeled as a continuous variable in a multivariable linear regression model of ln-transformed outcomes, with adjustment for covariates as indicated above and p-value as a test of linear trend.

Source: Anne Vested et al., « Associations of in Utero Exposure to Perfluorinated Alkyl Acids with Human Semen Quality and Reproductive Hormones in Adult Men », *Environmental Health Perspectives*, 2013.

PCB :

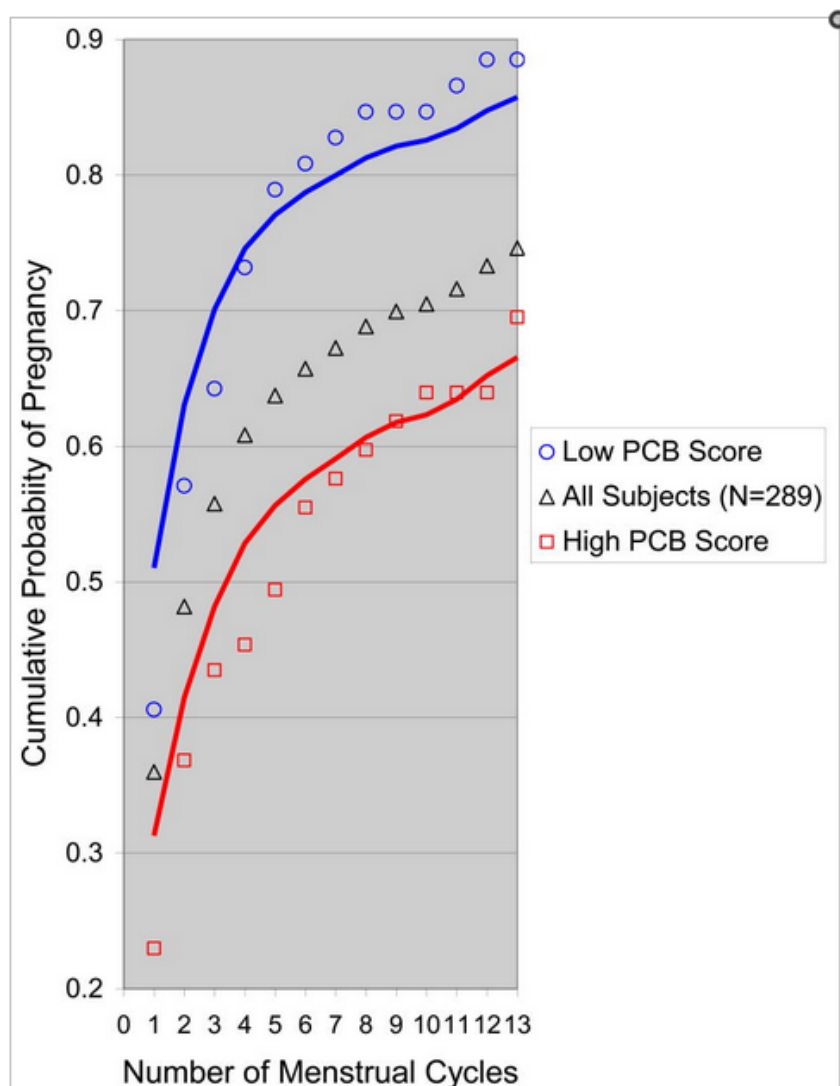
Annexe 13: PCB congeners observed in maternal serum in the Child Health and Development Studies, collected in 1960-1963, 1-3 days after their daughters were born (N=289).

PCB Class [16] and Congener	Median (ng/mL)	Minimum (ng/mL)	Maximum (ng/mL)	SD (ng/mL)	%> LOD
Potentially Estrogenic					
101	0.08	0.01	3.34	0.24	54
187	0.17	0.05	3.48	0.21	98
201	0.11	0.01	1.04	0.09	77
Potentially Anti-Estrogenic					
A. Non-ortho, mono-ortho, dioxin-like					
66	0.14	0.03	1.68	0.35	85
74	0.17	0.01	3.52	0.25	93
105	0.14	0.01	0.74	0.09	89
118	0.44	0.14	2.46	0.27	100
156	0.07	0.01	0.94	0.09	57
167	0.07	0.01	0.83	0.09	57
B. Di-ortho, limited dioxin activity					
138	0.57	0.11	7.03	0.49	100
170	0.17	0.01	1.59	0.12	97
Phenobarbital, CYP1A and CYP2B inducers					
99	0.17	0.01	2.57	0.19	88
153	0.79	0.36	8.24	0.55	100
180	0.43	0.15	5.74	0.37	100
203	0.13	0.01	1.24	0.09	94
183	0.09	0.01	1.93	0.13	68
PCB Score	0.51	0.25	1.12	0.15	NA

PCB congeners observed in maternal serum in the Child Health and Development Studies, collected in 1960-1963, 1-3 days after their daughters were born (N=289). PCBs in red were significantly associated with longer time to pregnancy in daughters. PCBs in blue were significantly associated with shorter time to pregnancy in daughters (see Table 2 for details). The PCB score was defined after identifying the congeners that predicted time to pregnancy in daughters and was composed of the ratio of the sum of congeners that were associated with longer time to pregnancy to the sum of congeners that were associated with shorter time to pregnancy (sum of PCBs 187,156,99/ sum of PCBs 105,138,183). The purpose of the score was to describe the net effect of exposures found in the population. See text for details.

Source : Barbara A. Cohn, « Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in mothers and time to pregnancy in daughters », *Reproductive Toxicology*, avril 2011

Annexe 14 : Predicted (lines) and observed (points) cumulative probability of pregnancy after 13 menstrual cycles for 289 daughters according to the PCB score measured in their mothers' preserved serum, which was collected 1-3 days after the daughters were born



Predicted (lines) and observed (points) cumulative probability of pregnancy after 13 menstrual cycles for 289 daughters according to the PCB score measured in their mothers' preserved serum, which was collected 1-3 days after the daughters were born

A low PCB score is defined as the 25th percentile observed in maternal samples (blue curves at top of figure). A high PCB score is defined as the 75th percentile observed in maternal samples (red curves at bottom of figure). Observed values for the entire sample are shown by the middle curve (black open triangles). Definition of the PCB score, percentiles and methods for drawing these curves are described in the text.

Source: Barbara A. Cohn, « Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in mothers and time to pregnancy in daughters », *Reproductive Toxicology*, avril 2011

Annexe 15: Associations of PCB 167, 187, and 203 with breast cancer diagnosed before 50 years of age

PCB	Quartile	Odds ratio (95 % CI)	p value for linear trend
167	Q1	1.00	<0.04
	Q2	1.09 (0.48, 2.47)	
	Q3	0.70 (0.27, 1.78)	
	Q4	0.24** (0.07, 0.79)	
187	Q1	1.00	<0.02
	Q2	0.94 (0.41, 2.17)	
	Q3	0.92 (0.36, 2.38)	
	Q4	0.35* (0.11, 1.14)	
203	Q1	1.00	<0.001
	Q2	1.21 (0.46, 3.18)	
	Q3	2.89** (0.98, 8.55)	
	Q4	6.34 [†] (1.85, 21.73)	

Each of the three PCBs is coded as quartiles, based on the distribution in controls. Quartile 1 is the reference category and quartiles 2, 3, 4 are entered as dummy variables for each PCB shown. Associations shown are based on a single model where quartile terms for all PCBs are entered. *P* value for trend is estimated from a linear model where all three PCBs are entered as continuous variables. *N* = 112 case-control pairs

CI confidence interval, *p* significance probability

* $p \leq 0.10$

** $p \leq 0.05$

[†] $p \leq 0.01$

Source: Barbara A. Cohn et al., « Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. », *Breast Cancer Research and Treatment*, septembre 2012.

Pesticides

Annexe 16 : Adjusted ORs^a (95% CIs) for DD and residential proximity to agricultural pesticide applications (any vs. none) within prespecified buffers, by time period.^b

Pesticide, buffer radius (km)	Pregnancy	Preconception	1st trimester	2nd trimester	3rd trimester
Organophosphates					
1.25	1.23 (0.65, 2.31)	1.20 (0.54, 2.65)	1.29 (0.60, 2.79)	1.62 (0.75, 3.48)	1.10 (0.46, 2.67)
1.5	1.07 (0.60, 1.92)	0.94 (0.45, 1.97)	1.00 (0.50, 1.99)	1.46 (0.72, 2.96)	0.92 (0.40, 2.13)
1.75	1.01 (0.59, 1.73)	1.30 (0.69, 2.46)	0.98 (0.54, 1.80)	1.52 (0.81, 2.85)	1.21 (0.60, 2.46)
Chlorpyrifos					
1.25	1.62 (0.68, 3.85)	1.73 (0.58, 5.17)	1.61 (0.53, 4.87)	1.73 (0.48, 6.19)	1.04 (0.25, 4.28)
1.5	1.31 (0.61, 2.82)	1.11 (0.41, 3.00)	1.27 (0.48, 3.36)	1.43 (0.46, 4.44)	0.73 (0.21, 2.48)
1.75	1.63 (0.84, 3.16)	1.34 (0.55, 3.25)	1.40 (0.62, 3.17)	1.63 (0.61, 4.39)	1.34 (0.50, 3.60)
Pyrethroids					
1.25	1.53 (0.81, 2.90)	1.96 (0.90, 4.29)	1.70 (0.80, 3.61)	1.63 (0.72, 3.68)	1.69 (0.74, 3.88)
1.5	1.37 (0.76, 2.47)	1.44 (0.69, 3.03)	1.41 (0.72, 2.76)	1.27 (0.58, 2.79)	1.75 (0.81, 3.78)
1.75	1.19 (0.68, 2.08)	1.88 (0.98, 3.60)	1.36 (0.73, 2.51)	1.42 (0.72, 2.80)	2.34 (1.18, 4.67)
Type 2					
1.25	1.56 (0.81, 2.90)	1.43 (0.61, 3.33)	1.60 (0.72, 3.59)	1.78 (0.78, 4.08)	1.80 (0.77, 4.18)
1.5	1.46 (0.79, 2.70)	1.09 (0.48, 2.46)	1.49 (0.71, 3.12)	1.41 (0.64, 3.13)	1.87 (0.85, 4.11)
1.75	1.34 (0.76, 2.37)	1.18 (0.57, 2.43)	1.37 (0.71, 2.64)	1.66 (0.84, 3.28)	2.31 (1.15, 4.66)
Carbamates^c					
1.25	2.48 (1.04, 5.91)	—	—	—	—
1.5	1.65 (0.70, 3.89)	—	—	—	—
1.75	1.32 (0.60, 2.88)	—	—	—	—

Multivariate multinomial conditional logistic regression with survey weights and strata variables for matching variables. All models were adjusted for paternal education, home ownership, maternal place of birth, child race/ethnicity, maternal prenatal vitamin intake (during the 3 months before pregnancy through the first month), and year of birth. ^aPregnancy: conception (day 0) to the end of pregnancy; preconception: 90 days before conception; 1st trimester: 0–90 days; 2nd trimester: 91–180 days; 3rd trimester: 181 days–birth. ^bDue to low frequency of exposure, the cell counts were too small (< 10) to explore temporal associations, and thus are not presented here.

Source : Shelton JF et al., « Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. », *Environmental Health Perspectives*, octobre 2014.