

## SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

# 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

**PAR** Clémentine Dereumeaux, Laurence Guldner, Abdessattar Saoudi, Marie Pecheux, Perrine de Crouy-Chanel, Bénédicte Bérat, Véréne Wagner, Sarah Gorla, Corinne Delamaire, Alain Le Tertre, Clémence Fillol, Sébastien Denys, Agnès Lefranc.

## → INTRODUCTION

Les polluants organiques, tels que le bisphénol A, les phtalates, les pesticides, les dioxines, les retardateurs de flamme et les composés perfluorés, sont des perturbateurs endocriniens<sup>1</sup> et, pour certains, des cancérigènes avérés ou suspectés. L'exposition prénatale à ces polluants est soupçonnée d'avoir des répercussions sur la grossesse (prématurité, malformations congénitales, diminution du poids de naissance) ainsi que sur le développement et la santé ultérieure de l'enfant (atteintes du système reproducteur, du métabolisme, du développement psychomoteur et intellectuel et augmentation du risque de cancers). Bien que ces associations ne soient pas clairement démontrées à ce jour, la connaissance des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les polluants organiques de l'environnement est une préoccupation de santé publique.

C'est pourquoi Santé publique France (anciennement Institut de veille sanitaire) met en œuvre un Programme national de biosurveillance, tel que prévu dans la loi dite "Grenelle 2". Actuellement, ce programme repose sur la réalisation de deux études :

- **Un volet périnatal** s'appuyant sur un sous-échantillon de 4 145 femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (hors Corse) et incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe<sup>2</sup>;
- **Une étude nationale transversale** nommée Esteban (Étude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) qui porte sur la population générale

**MOTS-CLÉS** Biosurveillance, grossesse, femme enceinte, environnement, cohorte, population française, biomarqueur, polluant organique, exposition, imprégnation, bisphénol A, phtalates, pesticides, pyrèthrinoides, dioxines, furanes, PCB, retardateurs de flamme, composés perfluorés

à partir d'un échantillon de 4 000 adultes (18-74 ans) et de 1 000 enfants (6-17 ans). La phase opérationnelle de cette étude a débuté en 2014.

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

Les résultats du volet périnatal du programme national de biosurveillance sont publiés en trois tomes :

- **Tome I :** résultats relatifs aux polluants organiques : bisphénol A, phtalates, pesticides et polluants organiques persistants (dioxines, furanes, PCB, retardateurs de flamme et composés perfluorés) ;
- **tome II :** résultats relatifs aux métaux et métalloïdes ;
- **Tome 3 :** conclusions générales de l'étude et perspectives.

1. Substances étrangères à l'organisme qui imitent les hormones naturelles ou interfèrent avec le système hormonal.
2. La cohorte Elfe (Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance), coordonnée par une unité mixte Inserm-Ined-EFS (UM Elfe), est une cohorte pluridisciplinaire qui a pour objectif de suivre, à intervalles réguliers, plus de 18 000 enfants de leur naissance jusqu'à leurs 20 ans. Elle doit permettre d'évaluer et de mesurer précisément les facteurs qui entrent en jeu dans le développement (facteurs familiaux, sociaux, environnementaux, sanitaires, médicaux ou nutritionnels), et d'observer l'impact des situations vécues de l'enfance à l'âge adulte. Elfe est une réalisation conjointe de l'Institut national d'études démographiques (Ined), de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), de l'Établissement français du sang (EFS), de l'Institut de veille sanitaire (InVS), de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee), de la Direction générale de la santé (DGS, ministère en charge de la santé), de la Direction générale de la prévention des risques (DGPR, ministère en charge de l'Environnement), de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees, ministères en charge de la santé et de l'emploi) et de la Caisse nationale des allocations familiales (Cnaf), avec le soutien du ministère de la Recherche, du Comité de concertation pour les données en sciences humaines et sociales (CCDSHS) et du ministère de la Culture (Deps). Dans le cadre de la plate-forme RECONAI, elle bénéficie d'une aide de l'État gérée par l'Agence nationale de la recherche au titre du programme Investissements d'avenir portant la référence ANR-11-EQPX-0038. <http://www.elfe-france.fr/index.php/fr/>

**LA BIOSURVEILLANCE** permet de décrire la présence dans l'organisme humain des substances chimiques de l'environnement, à l'aide de dosages réalisés dans des prélèvements biologiques : urine, sang, cheveux, salive, etc. <sup>[1]</sup>. Les substances ou leurs produits de dégradation (métabolite) ainsi dosées sont appelées "biomarqueurs". La biosurveillance permet d'intégrer toutes les sources d'exposition, quelles que soient les voies d'entrée dans le corps humain (ingestion, inhalation, cutané) et les lieux d'exposition (domicile, lieu de travail, etc.). Elle permet ainsi d'évaluer l'exposition globale aux polluants de l'environnement.

## → MÉTHODE ET POPULATION

### ■ Substances étudiées

117 biomarqueurs d'exposition à des polluants organiques de l'environnement (substances chimiques et métabolites) ont été dosés dans des prélèvements d'urine et de sang maternels recueillis en maternité. Les polluants organiques étudiés sont : le bisphénol A, les phtalates, les pesticides (herbicides, propoxur et son métabolite, chlorophénols, pesticides organophosphorés et pyréthrinoides) et certains polluants organiques persistants (POP) définis par la convention de Stockholm <sup>[2]</sup> (dioxines, furanes, polychlorobiphényles (PCB), retardateurs de flamme et composés perfluorés). Le choix de ces polluants est issu des travaux réalisés entre 2010 et 2011 afin de prioriser les biomarqueurs des substances de l'environnement à suivre dans le Programme national de biosurveillance <sup>[3]</sup>.

### ■ Population d'étude

Les femmes enceintes pouvant être sélectionnées dans le volet périnatal devaient :

- **Être éligibles pour une inclusion dans la cohorte Elfe :** elles devaient être majeures, en mesure de comprendre les implications principales de la participation à l'étude, ne pas déménager en dehors de la métropole au cours des trois années suivant l'inclusion, et avoir donné naissance à un enfant vivant, non né sous X, à partir de 33 semaines d'aménorrhée et issu, au plus, d'une grossesse gémellaire ;
- **Avoir accouché au cours de trois vagues d'inclusion** (du 27 juin au 4 juillet, du 27 septembre au 4 octobre et du 28 novembre au 5 décembre 2011) dans l'une des 211 maternités sollicitées pour le recueil biologique de la cohorte Elfe ;
- **Avoir fait l'objet d'au moins un prélèvement biologique** en maternité en quantité suffisante pour permettre le dosage d'au moins un biomarqueur.

### ■ Données recueillies auprès des femmes enceintes

Les prélèvements d'urine et de sang maternels utilisés pour le dosage des biomarqueurs ont été collectés par les sages-femmes, directement lors de l'admission des femmes enceintes en maternité en vue de l'accouchement. Parallèlement, des questionnaires ont été adressés à la femme enceinte afin de recueillir des données relatives à sa santé, ses consommations alimentaires au cours de la grossesse, ses modes de vie (consommation de tabac, d'alcool, utilisation de cosmé-

tiques, etc.) ainsi que des informations sur les caractéristiques sociodémographiques et professionnelles du foyer.

### ■ Réalisation des dosages de polluants organiques

Les dosages des polluants organiques ont été réalisés par des laboratoires sélectionnés par appel d'offres selon des critères de qualité et de performances analytiques définis par Santé publique France (limite de quantification, précision des résultats de dosage, etc.). Les laboratoires sélectionnés étaient le laboratoire Laboceva de Plouzané (France), le laboratoire d'étude des résidus et contaminants dans les aliments (LABERCA) de Nantes (France) et le laboratoire d'analyse du Centre de toxicologie de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (Canada). Les résultats de dosage transmis par les laboratoires ont été validés métrologiquement par Santé publique France afin de garantir la qualité scientifique des données produites.

### ■ Analyses statistiques

Les niveaux d'imprégnation par les polluants étudiés sont décrits sous forme d'une distribution et d'une moyenne géométrique (MG) avec les intervalles de confiance à 95 %. Les données recueillies auprès des femmes enceintes par questionnaires ont été exploitées afin d'identifier les déterminants des niveaux d'imprégnation pour certains polluants (bisphénol A, phtalates et pyréthrinoides).

### ■ Limites

En raison de la variabilité au cours de la journée des concentrations biologiques de biomarqueurs, il n'est pas possible d'exclure un risque d'erreur dans l'estimation individuelle de l'exposition réelle à certains polluants. Dans le volet périnatal, ceci est particulièrement le cas pour les résultats de dosage du bisphénol A, des phtalates et des pesticides (biomarqueurs à demi-vie courte), obtenus à partir de prélèvements urinaires uniques et ponctuels.

Les comparaisons entre les niveaux d'imprégnation mesurés dans le volet périnatal et ceux observés dans les autres études françaises et étrangères doivent être considérées avec précaution compte tenu des différences méthodologiques (évolution des méthodes de dosage, mode de recueil des prélèvements biologiques, etc.) et du manque de représentativité de certains résultats du volet périnatal (polluants organiques persistants).

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

d'exposition potentielle et le niveau d'imprégnation ne signifie pas que cette exposition doit être exclue. À l'inverse, la mise en évidence d'une association entre une source d'exposition et le niveau d'imprégnation suggère la nécessité de poursuivre l'étude de cette modalité d'exposition.

## → RÉSULTATS

La présence dans l'organisme de la mère d'un biomarqueur de polluant de l'environnement ne signifie pas qu'un effet néfaste sur la santé est attendu pour elle ou l'enfant à naître. L'interprétation du risque sanitaire associé au niveau de concentration du biomarqueur fait appel à un ensemble de connaissances, issues de la toxicologie, de l'endocrinologie, de l'épidémiologie, de la pharmacocinétique, des études d'exposition et d'évaluation de risques.

Pour certains polluants organiques, des seuils sanitaires appliqués à la biosurveillance ont été développés par des instances françaises ou internationales (Anses, OMS, Commission allemande de biosurveillance, etc.). **Ces seuils correspondent à la concentration en biomarqueur en dessous de laquelle, selon les connaissances actuelles, il n'y a pas d'effets défavorables documentés sur la santé.** Néanmoins, un dépassement de cette concentration ne signifie pas nécessairement qu'il existe un risque avéré sur la santé ; ceci est le cas pour les valeurs seuil dites HBM-III qui sont considérées comme des niveaux de contrôle. À l'inverse, des concentrations inférieures à ces seuils n'écartent pas de façon certaine l'apparition d'effets défavorable sur la santé.

3. Human Biomonitoring Value, développées par la Commission allemande de biosurveillance. <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission/reference-hbm-values>

## Polluants organiques dosés dans des échantillons urinaires

Les niveaux d'imprégnation par le bisphénol A, les phtalates et les pesticides sont représentatifs des femmes enceintes ayant accouché en 2011, en France continentale.

### ■ Bisphénol A

Le bisphénol A (BPA) est utilisé depuis 50 ans pour la fabrication de certains plastiques et de résines. Il peut entrer dans la composition de nombreux objets courants : emballages alimentaires, boîtes de conserve, revêtements en plastiques, tickets de caisse, etc. La principale source d'exposition au BPA est l'alimentation, en raison de la migration du BPA présent dans les emballages et contenant vers les aliments et boissons consommés (ce phénomène s'accroît sous l'effet de la chaleur et des réutilisations successives). La présence dans l'air intérieur de BPA volatilisé à partir des équipements et mobiliers constitue également une source d'exposition au BPA, par inhalation ou ingestion involontaire de poussières.

Chez la femme, le BPA est suspecté d'induire des effets délétères sur le système reproducteur, le système endocrinien, le métabolisme (diabète) et le système cardio-vasculaire. La période d'exposition prénatale au BPA apparaît comme particulièrement critique car elle est susceptible d'altérer le développement du fœtus et d'entraîner des effets précoces pouvant avoir des conséquences pathologiques à l'âge adulte (effet DOHaD).

### ■ Phtalates

Les phtalates sont utilisés depuis 50 ans notamment comme plastifiants destinés à assouplir les matériaux à base de PVC. Ils peuvent entrer dans la composition de nombreux produits de consommation courante, tels que les emballages alimentaires, les produits cosmétiques (parfums, déodorants, shampoings, vernis à ongle, etc.), les produits d'entretien ménagers, les peintures, les jouets, etc. L'alimentation est la principale source d'exposition aux phtalates, en particulier à travers l'ingestion d'aliments riches en matières grasses ayant été en contact avec des matériaux contenant des phtalates (emballages alimentaires, ustensiles de cuisine, etc.). L'air et les poussières intérieures (dans les logements, bureaux, voitures, etc.) ainsi que l'utilisation de cosmétiques constituent également des sources d'exposition potentielles aux phtalates.

Les phtalates sont des perturbateurs endocriniens classés en tant que substances toxiques pour la reproduction, voire comme cancérigène possible. Une exposition prénatale aux phtalates pourrait perturber le développement de certains tissus ou organes, avec des conséquences à l'âge adulte (effet DOHaD).

### ■ Pesticides

Les pesticides sont largement utilisés en France, premier pays de l'Union Européenne en termes de surface agricole utile, ce qui en fait l'un des plus importants utilisateurs au monde. La population utilise également des pesticides à des fins domestiques pour la lutte contre les insectes (le propoxur, substance active du Baygon®), les parasites (les chlorophénols, les pesticides organophosphorés et les pyréthrinoides, utilisés comme antimites, anti-acarien, anti-puce, anti-poux) et le désherbage (l'atrazine, interdit en 2003, et le glyphosate, substance active du Roundup®). Si l'alimentation représente la source principale d'exposition aux pesticides, des expositions via l'inhalation de l'air extérieur et intérieur et le contact lors de l'application de pesticides, sont également possibles.

Bien que les résultats soient encore controversés, l'exposition des femmes enceintes aux pesticides est suspectée d'entraîner des atteintes néonatales (prématurité, faible poids de naissance, etc.) et de perturber le développement de l'enfant à naître (reproduction, métabolisme, développement psychomoteur et intellectuel).



La présence dans l'organisme de la mère d'un biomarqueur de polluant de l'environnement ne signifie pas qu'un effet néfaste sur la santé est attendu pour elle ou l'enfant à naître.

## Polluants organiques persistants dosés dans le sérum maternel

Les résultats d'imprégnation par les polluants organiques persistants dosés dans le sérum ne sont pas représentatifs des femmes enceintes ayant accouché en France continentale en 2011. En effet, dans certaines régions, aucune femme enceinte n'a pu être dosée pour ces polluants en raison d'un défaut de participation des maternités au recueil de sérum. Les résultats présentés ci-après ne sont pas pondérés et sont étudiés à titre exploratoire.

### ■ Dioxines, furanes, PCB

Les dioxines, les furanes et les polychlorobiphényles (PCB) sont des polluants organiques persistants insolubles dans l'eau qui s'accumulent dans les matières grasses. Malgré la mise en place de réglementations strictes au cours des vingt dernières années, ces substances, très stables chimiquement, sont toujours présentes dans l'environnement. L'alimentation constitue la principale source d'exposition, en particulier à travers la consommation de produits d'origine animale riches en matières grasses (certains poissons gras, beurre, etc.).

Il existe deux types de PCB ayant des mécanismes d'action différents : les PCB "*dioxin-like*" qui agissent comme les dioxines et les furanes et sont classés comme cancérogènes pour l'Homme ; et les PCB "*non dioxin-like*" qui sont suspectés d'avoir des effets délétères notamment sur le système endocrinien (perturbation de la fonction thyroïdienne, etc.) et sur la reproduction (avortement spontané, diminution de la fertilité, etc.).

### ■ Retardateurs de flamme bromés

Les retardateurs de flamme sont des polluants organiques persistants utilisés depuis les années 1970 afin de bloquer ou ralentir l'inflammation des matières combustibles en cas d'incendie. Ils peuvent être incorporés dans les biens de consommation, tels que les appareils électroniques (téléviseurs, ordinateurs), les textiles (vêtements, rideaux), les voitures (sièges, plastiques), les meubles (mousses, capitonnages) et les matériaux de construction (résines, câbles). Les retardateurs de flamme peuvent facilement être volatilisés des équipements et matériaux dans lesquels ils sont présents, en particulier lorsque ceux-ci sont chauffés. Ils ont ainsi progressivement contaminé l'environnement et se retrouvent dans l'alimentation qui constitue la principale source d'exposition pour la population générale, en particulier à travers la consommation d'aliments d'origine animale riches en graisse (certains poissons, beurre, charcuteries, etc.). La présence dans l'air intérieur et les poussières de retardateurs de flamme volatilisés constitue également une source d'exposition potentielle.

Leurs effets sanitaires sont difficiles à identifier compte tenu de la co-exposition avec les autres polluants organiques persistants (les sources d'exposition étant souvent communes). Les effets sanitaires suspectés sont des effets sur la reproduction, le système endocrinien, des effets neurologiques et cancérogènes.

### ■ Composés perfluorés

Les composés perfluorés sont des polluants organiques persistants utilisés depuis 1950 pour leurs propriétés chimiques (composés à la fois hydrophile et hydrophobe). Ils peuvent être

présents dans de nombreux produits de consommation courante : traitements anti-tâches et imperméabilisants de textiles, enduits résistant aux matières grasses, revêtements antiadhésifs (Téflon®), etc. La principale voie d'exposition aux composés perfluorés semble être l'alimentation (poissons, mollusques et crustacés). La présence de ces composés dans l'air intérieur et les poussières peut également être une source d'exposition.

Il existe peu d'études ayant permis d'estimer l'impact sanitaire d'une exposition aux composés perfluorés. Certains sont suspectés d'avoir des effets sur le système reproducteur (altération de la fertilité) et sur le poids à la naissance lors d'une exposition prénatale.

## → CONCLUSION

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

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

Néanmoins, les concentrations mesurées dans le volet périnatal sont généralement légèrement inférieures à celles observées dans les études antérieures françaises et étrangères, y compris dans celles menées auprès de femmes enceintes. Ces diminutions pourraient s'expliquer en partie par la mise en place de réglementations (atrazine, dioxines, furanes) et par des réductions d'usages liées aux évolutions industrielles (bisphénol A, certains phtalates et pesticides organophosphorés).

Comparativement aux États-Unis, il existe en France une sur-imprégnation des femmes enceintes par les pyréthrinoides et les PCB. Ces différences, déjà observées en population générale dans l'étude ENNS (Étude nationale nutrition santé mise en œuvre par l'InVS en 2007<sup>[8]</sup>), pourraient en partie s'expliquer par des différences de comportements, d'usages et de réglementations entre ces pays.

Les déterminants des niveaux d'imprégnation mis en évidence dans le volet périnatal sont cohérents avec les usages et les sources d'exposition connues des polluants organiques : consommations alimentaires, utilisation de produits d'hygiène (phtalates), utilisation domestique d'insecticides (pyréthrinoides), etc.

Les résultats d'imprégnation de ce Tome I seront complétés d'un Tome 2 qui présentera les niveaux d'imprégnation par les métaux et leurs déterminants.

L'analyse approfondie des résultats produits dans le volet périnatal fera l'objet d'un Tome 3 qui permettra de fournir des éléments d'aide à la décision aux acteurs de santé publique, notamment en contribuant à établir des recommandations relatives aux sur-imprégnations constatées par les pyréthrinoides et les PCB. •

### POUR EN SAVOIR PLUS

Santé publique France. Dossiers thématiques. Environnement et santé. Biosurveillance. [Internet].  
<http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Biosurveillance>