

SURVEILLANCE DES EXPOSITIONS ET DES EFFETS SANITAIRES ASSOCIÉES AUX SUBSTANCES CHIMIQUES PENDANT LA PÉRIODE PRÉNATALE

Direction Santé Environnement Travail

J. Caudeville, P. Morel, C. Ménard, C. Fillol



LES PE, UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE



« Un perturbateur endocrinien (PE) est une substance, ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et, de ce fait, induit des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou de (sous) populations »

CONTAMINATIONS ENVIRONNEMENTALES ET EXPOSITION HUMAINE

- Substances retrouvées dans **tous les milieux** : eau, sédiments, sol, air
- Exposition **ubiquitaire** aux PE : produits ménagers, détergents, cosmétiques, emballages alimentaires...

PE	Effets sanitaires	Poids des preuves	Probabilité de causalité
Prenatal DDE	Childhood obesity	Moderate	40–69%
Prenatal BPA	Childhood obesity	Very low to low	20–69%
Prenatal DDE	Adult diabetes	Low	20–39%
Prenatal PBDEs	Testicular cancer	Very low to low	0–19%
Prenatal PBDEs	Cryptorchidism	Low	40–69%
Prenatal organophosphate pesticide and PBDEs	IQ loss and intellectual disability	Moderate to high	70–100%
Multiple prenatal exposures	Attention-deficit disorder	Low to moderate	20–69%
Multiple prenatal exposures	Autism spectrum disorder	Low	20–39%

PRÉOCCUPATIONS DE SANTÉ PUBLIQUE

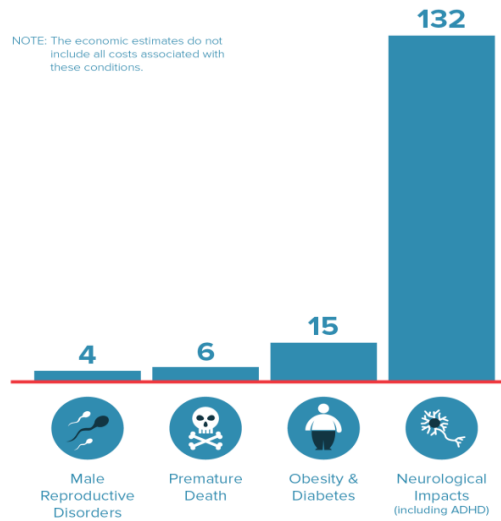
- Augmentation non/mal expliquée incidence **pathologies chroniques** : troubles fertilité, cancers hormonaux, pancréas, diabète, troubles thyroïdiens, immunitaires...
- **Poids de la preuve** évolue régulièrement, de + en + de données scientifiques et de pathologies suspectées

LES PE, UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE

HEALTH EFFECTS FROM ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS COST THE EU 157 BILLION EUROS EACH YEAR.

This is the tip of the iceberg: Costs may be as high as €270B.

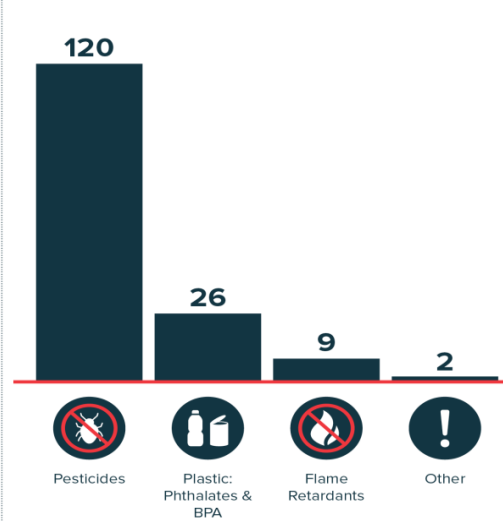
€157B Cost by Health Effect



SOME EDC-RELATED HEALTH OUTCOMES NOT INCLUDED:

- Breast Cancer
- Prostate Cancer
- Immune Disorders
- Female Reproductive Disorders
- Liver Cancer
- Parkinson's Disease
- Osteoporosis
- Endometriosis
- Thyroid Disorders

€157B Cost by EDC Type



SOME EDCs NOT INCLUDED:

- Atrazine
- 2, 4-D
- Styrene
- Triclosan
- Nonylphenol
- Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
- Bisphenol S
- Cadmium
- Arsenic
- Ethylene glycol

Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) interfere with hormone action to cause adverse health effects in people.

“THE TIP OF THE ICEBERG”

The data shown to the left are based on fewer than 5% of likely EDCs. Many EDC health conditions were not included in this study because key data are lacking. Other health outcomes will be the focus of future research.

See Trasande et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism <http://press.endocrine.org/edc>

Missions de Santé publique France dans le cadre des Stratégies Nationales Perturbateurs Endocriniens (SNPE) et des Plans Nationaux Santé Environnement (PNSE) → démarche de surveillance et analyse de :

- 1- L'imprégnation de la population française à différents PE (Programme National de Biosurveillance)
- 2- D'indicateurs de santé en lien supposé ou avéré avec les PE

❑ Objectifs de la surveillance :

- Acquisition de données objectives (surveillance spatio-temporelle à une échelle suffisamment vaste).
- Contribuer à orienter l'action publique
- Contribuer à l'élaboration de stratégies d'actions en matière de prévention des populations

Action 45 : Poursuivre et renforcer la surveillance des indicateurs sanitaires déjà développés en lien avec les PE

Action 46 : Élargir la surveillance à d'autres pathologies en lien avec les PE

Action 49 : Définir les nouvelles perspectives du programme national de biosurveillance en se plaçant dans le contexte européen

PROGRAMME NATIONAL DE BIOSURVEILLANCE DÉCLINÉ AUJOURD'HUI EN DEUX VOLETS COMPLÉMENTAIRES :



- **Volet périnatal** : 4 145 femmes enceintes ayant accouché en France en 2011 et participant à la cohorte Elfe



- **Étude Esteban** : 3 021 adultes (18-74 ans) et 1 355 enfants (6-17 ans) (2014-2016)

OBJECTIFS :

- **Décrire les niveaux d'imprégnation** de la population française par les polluants de l'environnement mesurés à partir de prélèvements biologiques
- **Comparer les niveaux d'imprégnation** mesurés avec ceux observés dans les études antérieures conduites en France et à l'étranger afin d'identifier de potentielles sur-imprégnations
- **Identifier et quantifier les déterminants** des niveaux d'imprégnation
- **Établir des valeurs de référence d'exposition** pour les populations étudiées

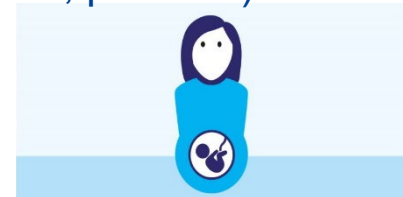
POLLUANTS ORGANIQUES

Bisphénol A, phtalates, pesticides, dioxines, furanes, PCB, retardateurs de flamme bromés, composés perfluorés

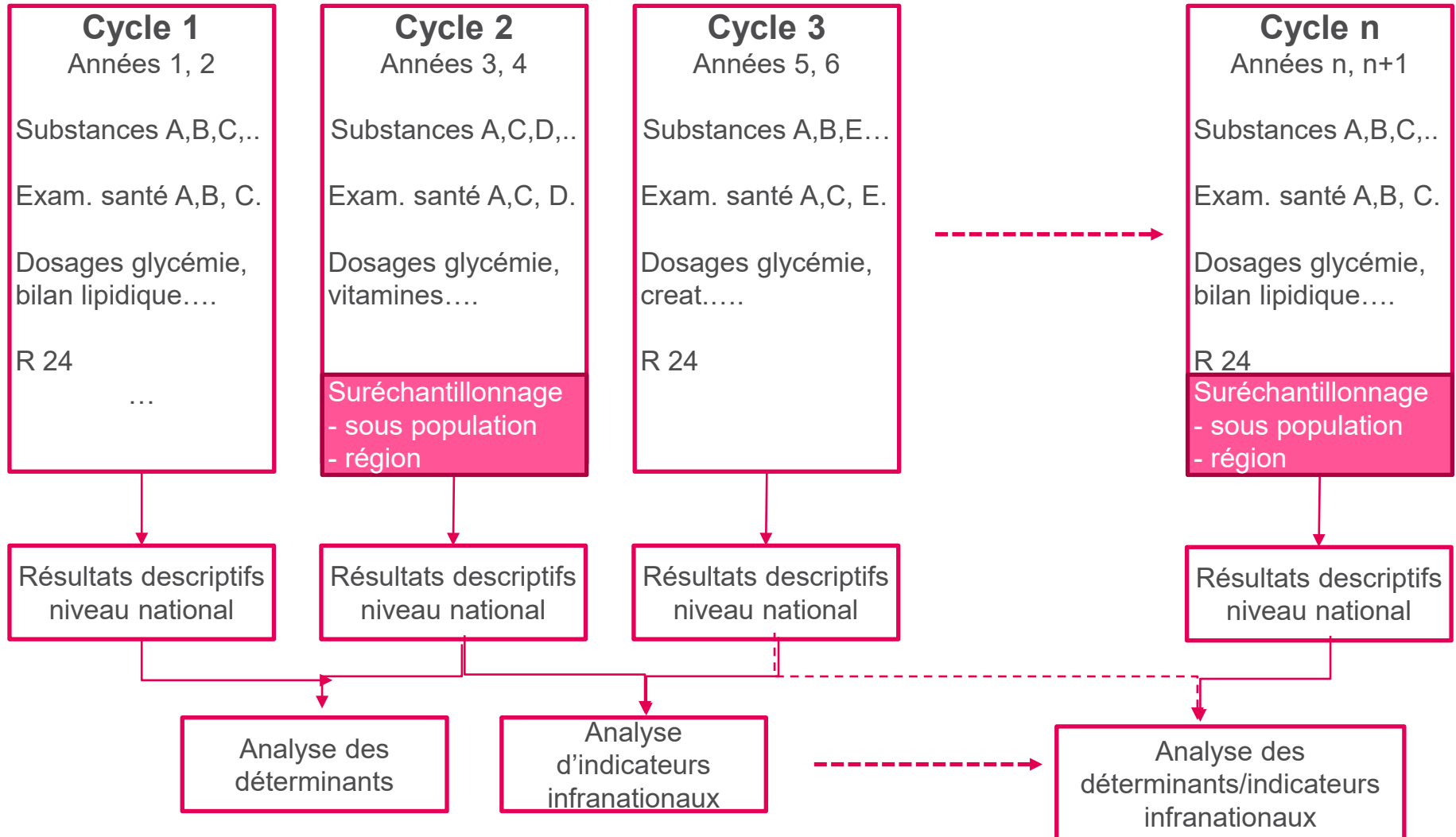
- Présence des polluants chez près de la totalité des femmes enceintes
- Il existe une sur-imprégnation aux pyréthriinoïdes et PCB liées à des différences de réglementations (PCB), de comportements (usage de pesticides au domicile)
- Principales sources d'exposition : alimentation, tabac pendant la grossesse, utilisation de produits d'hygiène (cosmétiques, produits d'entretien), usage domestique de pesticides (anti-puces, anti-poux, insecticides) et expositions via l'air intérieur (linoléum, peinture)

MÉTAUX ET MÉTALLOÏDES

Arsenic total, cadmium, plomb, mercure, cobalt, nickel, etc



- A l'exception de l'uranium, présence des métaux et métalloïdes chez la totalité des femmes enceintes
- Diminution des niveaux d'imprégnation par le plomb et le mercure
- Sur-imprégnation par l'arsenic total et le mercure
- Principales sources d'exposition : tabac et alimentation (produits de la mer, légumes racines, eau du robinet et eau embouteillée)



– Population cible

- Population générale (hors pathologie particulière, état de santé dégradé, indisponibilité future, déménagement, résidence en foyer, etc.)
- Inclusion : compréhension du langage, lieu et durée de résidence
- De 0 à 79 ans
 - 1150 enfants de 0 à 17 ans : 1000 (3-17 ans) avec prélèvements biologiques et 150 (0-2 ans) sans prélèvement biologique.
 - 2000 adultes de 18 à 79 ans avec prélèvements biologiques

– Saisonnalité

- Recrutement continu sur 2 ans (nécessité de représenter chaque saison)
- **1^e cycle : 2025-2027**

– Couverture géographique

- France métropolitaine (13 régions, dont Corse), équilibrage des zones d'enquêtes
- *DROM => Enquêtes ad hoc (Kannari 2...) et inclusion à partir de 2028?*

ALBANE : PRIORISATION DES SUBSTANCES CHEZ L'ENFANT

Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3
Phtalates	Phtalates	Organochlorés*
Plomb (métaux dans le sang)	Bisphénols/ Alkylphénols	Folpel
Bisphénols/ Alkylphénols	PFAS	Néonicotinoïdes
Métaux	Métaux	Pyréthrinoides
PFAS	Chrome	Carbamates
Pyrethrinoides		Glyphosate/AMPA/glufosinate
Mercure	BM d'effet à définir	Triazolés
Carbamates		BM d'effets
Néonicotinoïdes		
Organophosphorés		
Glyphosate/AMPA/Gluphosinate		
Triazoles		
<i>Folpel</i>		
Aminopyrimidines (Pyrimethanil)*		
NTS Pesticides		

BILAN SUR LES INDICATEURS SANITAIRES

CHIFFRES CLÉS DE LA SURVEILLANCE SANTÉ REPRODUCTIVE

❑ Premier travail effectué sur les indicateurs de la santé reproductive

Travaux réalisés en 2015 à l'aide d'un groupe d'experts internationaux piloté par Santé publique France (*réseau HURGENT*) : **priorisation des indicateurs de santé reproductive sur la base du poids des preuves**

❑ Indicateurs clés identifiés en 2015 :

- Cancer sein et prostate
- Sex ratio à la naissance
- Endométriose et fibromes utérins
- Indicateurs TDS (Testicular Dysgenesis Syndrom) : qualité sperme, cancer testicule, cryptorchidies, hypospadias, distance anogénitale
- Puberté précoce

	Nbre cas* / an	Evolution incidence	Taux d'incidence* (/ 10 000)	Période d'analyse
Cryptorchidie	7 000	+2,6% par an	25, 7 (garçons < 7 ans)	2002-2014
Hypospadias	3 000	Pas d'évolution	10,1 (garçons < 7 ans)	2002-2014
Qualité sperme		- 1,9% par an (baisse de la concentration spermatique)	Chez les hommes de 35 ans	1989-2005
Cancer testicule	2 000	+1,5% par an	0,65	1998-2014
Endométriose	30 000	+1,2% par an	9, 85 (femmes >10 ans)	2011-2017
Fibrome utérin	36 000	Biaisée par l'augmentation de la prise en charge par médicament	11,7 (femmes >10 ans)	2013-2017
Puberté précoce	1 500	+4,5% par an	2,7 chez les filles < 8 ans et 0,2 chez les garçons <9 ans	2007-2017

* Cas et incidences estimés à partir des cas traités ou opérés, enregistrés dans le SNDS.

BILAN SUR LES INDICATEURS SANITAIRES

SURVEILLANCE CRYPTORCHIDIE

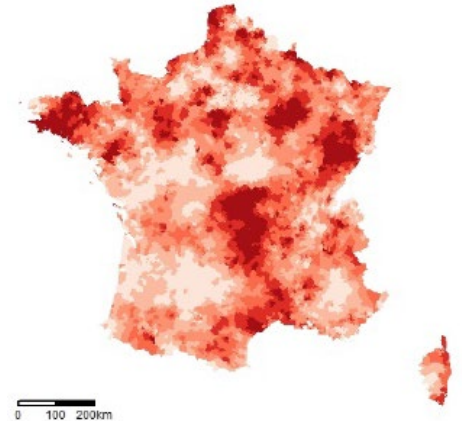
Epidémiologie de la cryptorchidie prise en charge à l'hôpital en France de 2002 à 2014 (action 45)



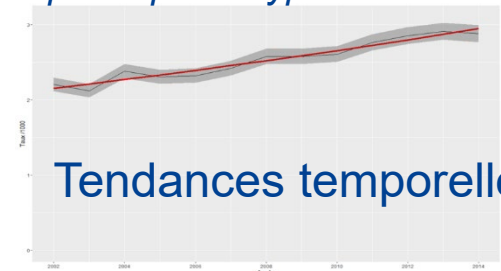
Construction d'indicateurs de surveillance de la cryptorchidie avec pour objectif d'**estimer les taux d'incidence et d'analyser les variations temporelles, spatiales et spatio-temporelles du risque de survenue de cette pathologies** en France métropolitaine et dans les DROM TOM

Résultats cryptorchidie (2002-2014) à partir des données de prise en charge médicale du SNDS :

- **7000 nouveaux cas/an** hospitalisée chez les 0-7 ans et et TI annuel = **25/1000 PA**
- **Augmentation du risque dans le temps (+2,6% par an)** ...mais qui mais peut refléter l'influence d'autres facteurs potentiellement modifiés durant la période d'étude (*sensibilisation accrue des patientes et des praticiens à la pathologie, évolution des pratiques chirurgicales,, etc.*)
- **Hétérogénéité géographique du risque** avec des zones de sur-risque dispersées sur le territoire... mais qui peut être **influencée par des disparités de prises en charge**, déterminées par la proximité des domiciles des femmes avec des centres experts de ces pathologies



Taux incident garçons < 7 ans opérés pour cryptorchidie



Tendances temporelles

Nombreux clusters localisés à proximité de sites et sols pollués :

Moal et al, 2021. Time and spatial trends of operated cryptorchidism in France and environmental hypotheses: a nationwide study from 2002 to 2014. Human Reproduction, Vol.36, No.5, pp. 1383–1394, 2021

OBJECTIF DU PROJET PEPS'PE



- ❑ **Beaucoup d'autres effets sur la santé au-delà de la santé reproductive** (troubles du neurodéveloppement, du système immunitaire, cancers hormono-dépendants...) **+ fort contexte de préoccupation sociétale**
- Questionnement sur la nécessité ou non d'élargir le programme de surveillance de l'agence et si oui sur quels indicateurs ?

- ❑ **OBJECTIF PEPS'PE : prioriser les effets sanitaires à surveiller dans le contexte d'une exposition aux PE pour cadrer le programme de surveillance de Santé publique France**
- ➔ Choix d'une méthode combinant à la fois les données de la littérature disponibles ainsi que l'avis d'experts et des parties prenantes de la thématique via la méthode de consensus DELPHI.

PROJET PEPS'PE

METHODE

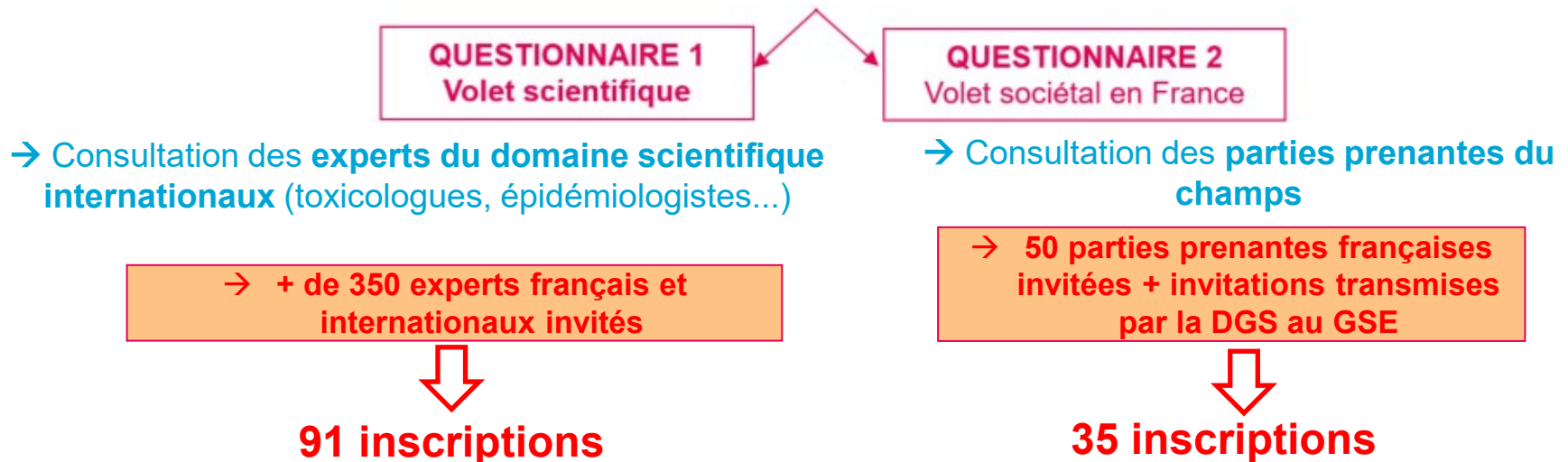
2 critères de priorisation :

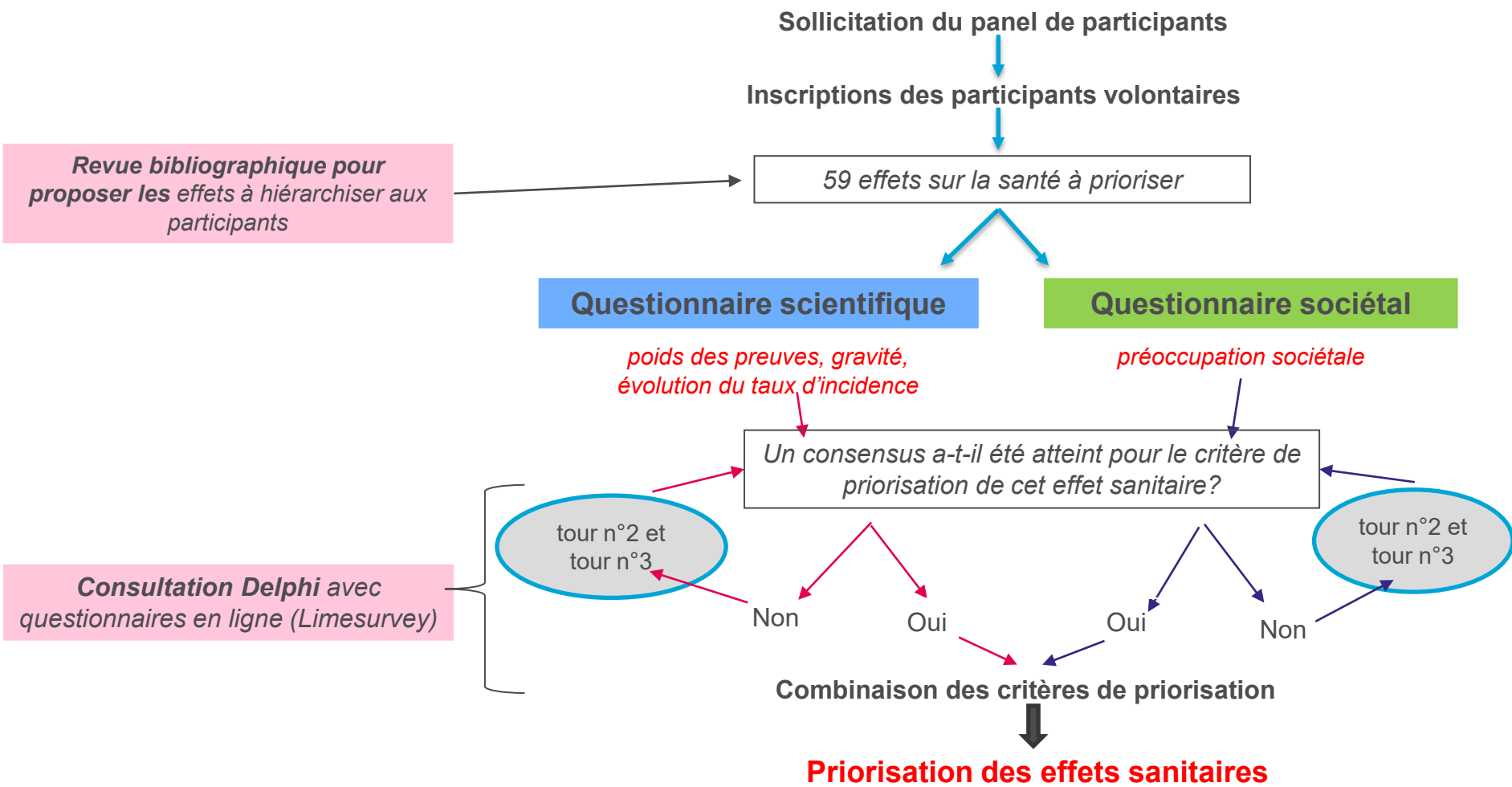
- (1) le **poids des preuves (PP)**
- (2) **l'intérêt épidémiologique et sociétal** de mise en place d'une surveillance
(critère composite : *gravité, incidence et préoccupation sociétale*)

- Pas de méthodologie universelle d'évaluation du PP adaptée aux PE,
- Données scientifiques lacunaires/contradictoires/faible niveau de preuves,
- Volonté d'intégrer des critères de priorisation scientifiques et sociétaux

Choix de s'appuyer sur une méthode de consensus

- **MÉTHODE DELPHI = vise à organiser la consultation d'un groupe de participants afin de mettre en évidence une convergence d'opinion par le biais de plusieurs itérations de questionnaires**





Analyse critique des résultats :

- estimation d'un niveau de confiance
- comparaison avec la littérature
- prise en compte des opinions divergentes

Classification de l'effet sanitaire par catégorie de priorité		Critère de priorisation n°1 : Poids des preuves			
		Fort	Modéré	Faible	Non documenté
Critère n°2 : Intérêt de mise en place d'une surveillance épidémiologique et sociétal <i>(gravité, évolution d'incidence, préoccupation sociétale)</i>	Fort	Priorité forte	Priorité forte	Priorité faible	Non prioritaire
	Modéré	Priorité forte	Priorité modérée	Non prioritaire	Non prioritaire
	Faible	Priorité modérée	Priorité faible	Non prioritaire	Non prioritaire

PROJET PEPS'PE - RESULTATS

PRIORISATION DE 43 EFFETS SANITAIRES EN LIEN AVEC LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS À L'ISSUE DE LA CONSULTATION

Catégorie de priorité (et niveau de confiance associé)		Critère de priorisation n°1 : Poids des preuves			
		Fort	Modéré	Faible	Non documenté
Critère n°2 : Intérêt de mise en place d'une surveillance (Gravité, taux d'incidence et préoccupation sociétale)	Fort	Priorité forte - Cancer du sein (<i>élevé</i>) - Cancer de la prostate (<i>élevé</i>)	Priorité forte - Endométriose (<i>élevé</i>) - Maladies cardiovasculaires (<i>élevé</i>) - Cancer de l'endomètre (<i>modéré</i>) - Cancer des ovaires (<i>modéré</i>) - Lymphomes et leucémies chez l'enfant (<i>modéré</i>)	Priorité faible - Trouble du spectre de l'autisme (TSA) (<i>élevé</i>) - Maladies neurodégénératives chez l'adulte : Alzheimer et Parkinson (<i>modéré</i>) ★ - Cancer de la thyroïde (<i>modéré</i>)	Non prioritaires - Cancer du côlon (<i>élevé</i>) - Cancer du poumon (<i>élevé</i>) - Troubles hématopoïétiques et malignités (<i>faible</i>)
	Modéré	Priorité forte - Altération de la qualité du sperme (<i>élevé</i>) - Puberté précoce (<i>élevé</i>) - Infertilité (<i>élevé</i>) - Surpoids et obésité (<i>élevé</i>) - Cryptorchidies (<i>modéré</i>) - Diminution de la fécondité (<i>modéré</i>)	Priorité modérée - Cancer du testicule (<i>élevé</i>) - Troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDHA) (<i>élevé</i>) - Diabète de type 2 (<i>élevé</i>) - Syndrome métabolique (<i>élevé</i>) - Troubles du comportement (<i>modéré</i>) - Asthme (<i>modéré</i>) - Déficit intellectuel -Diminution des points de quotient intellectuel (QI) (<i>faible</i>)	Non prioritaires - Diabète de type 1 (<i>élevé</i>) - Hyperthyroïdie (<i>modéré</i>)	Non prioritaires - Paralysie cérébrale (<i>modéré</i>)
	Faible	Priorité modérée - Hypospadias (<i>modéré</i>)	Priorité faible - Issues défavorables de grossesse (<i>élevé</i>) - Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (<i>modéré</i>) - Cycle menstruel irrégulier (<i>modéré</i>) - Altération du sexe ratio à la naissance (<i>modéré</i>) - Hypothyroïdie et hyperthyroïdie subclinique (<i>modéré</i>) - Stéatose hépatique non alcoolique (<i>modéré</i>) - Insuffisance ovarienne précoce (IOP) (<i>faible</i>)	Non prioritaires - Diabète gestationnel (<i>modéré</i>) - Age avancé de la ménopause (<i>faible</i>)	Non prioritaires - Hypothyroïdie (<i>élevé</i>) - Variation intersexe (<i>élevé</i>) - Fibrome utérin (<i>modéré</i>) - Maladie thyroïdienne auto-immune (<i>faible</i>)

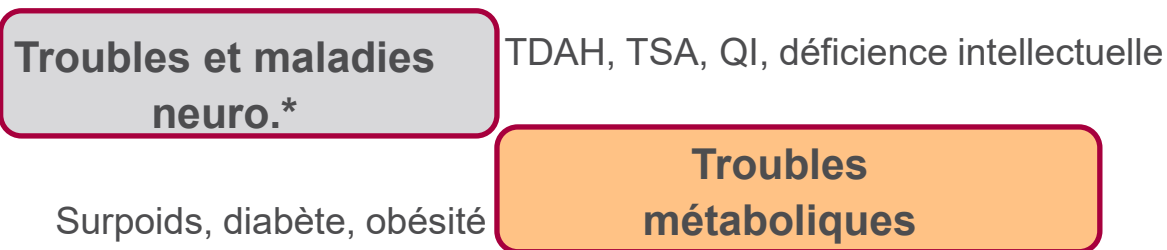
★ Effet qui a fait l'objet d'une forte divergence d'opinion concernant le PP (Fort VS non documenté → classé en faible)

PROJET PEPS'PE

CONCLUSION ET PERSPECTIVES



- La méthode Delphi a permis dans ce projet **de structurer l'information via l'expertise** et **de prendre en compte la préoccupation sociétale** pour apporter **des 1ers éléments de décision à l'agence afin d'identifier les effets sanitaires à surveiller pour leur lien avec les PE**
- **Etape suivante = évaluation de la faisabilité**
 - Déterminer si un indicateur de surveillance fiable existe déjà ou peut être obtenu et suivi dans le temps, et dans quelle mesure il est adapté à la démarche de surveillance intégrée en lien avec les PE



- Poursuite et approfondissement de la surveillance des effets sanitaires historiques de santé reproductive dans une nouvelle démarche d'analyse qui s'inscrit dans la mise en place **d'une stratégie de surveillance intégrée**



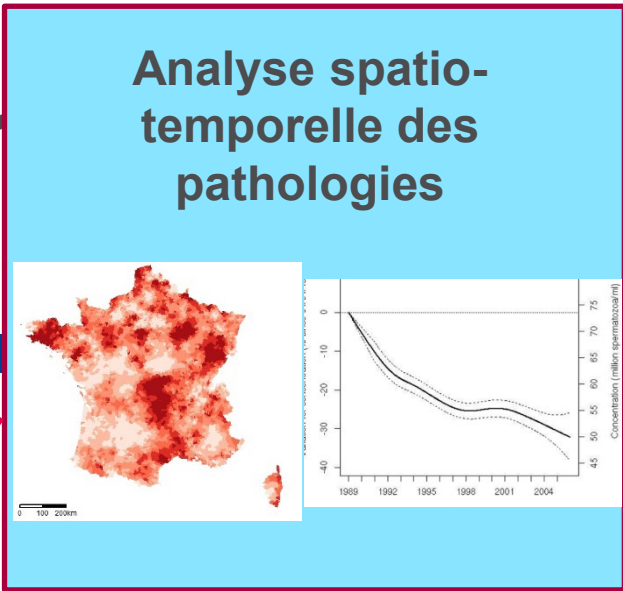
SNDS

Etudes locales, nationales, registres, ...

Cohortes

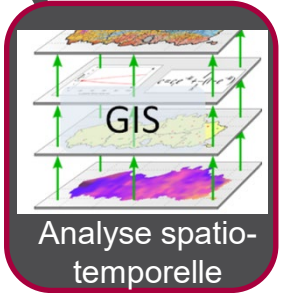


Analyse quantitative des incertitudes



Réseau cliniciens

Contrôle des biais



Analyse spatio-temporelle

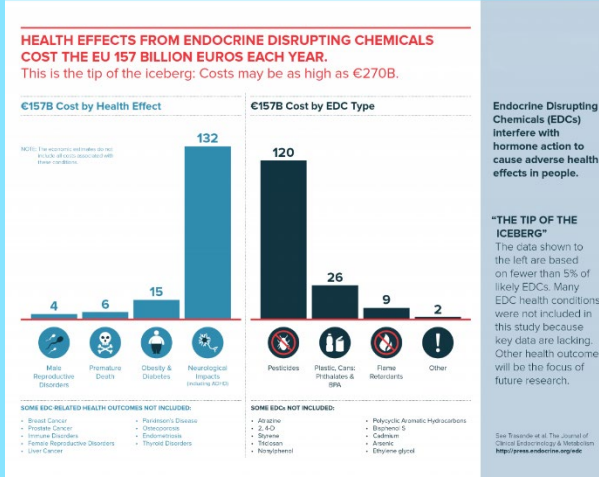
GD4H, SES

Incidence
Cas attribuables

Hypothèse facteurs de risque
Incidence



Fardeau environnemental et cout des maladies



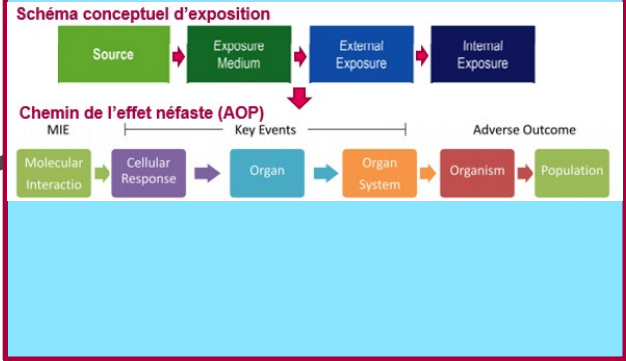
Biosurveillance

Etudes tox et épidémi

Analyse de cohérence des hypothèses



Croisement des données environnementales et sanitaires



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

JULIEN.CAUDEVILLE@SANTEPUBLIQUEFRANCE.FR