

MÉTAUX ET PE

SURVEILLANCE DES EXPOSITIONS ET DES INDICATEURS SANITAIRES EN LIEN PRÉSUMÉ AVEC LES PE

Clémence FILLON
Julien CAUDEVILLE

QUELQUES MOTS SUR SANTÉ PUBLIQUE FRANCE

- Santé publique France est l'agence nationale de santé publique
- Etablissement public administratif sous tutelle du ministère chargé de la Santé
- Créée en avril 2016 du rapprochement de l'InVS, de l'Inpes et de l'Eprus
- Santé publique France a pour missions de **mieux connaître**, **expliquer**, **protéger** et **promouvoir la santé des populations** et d'intervenir en cas de **crise sanitaire**

www.santepubliquefrance.fr



Des activités coordonnées selon 3 axes

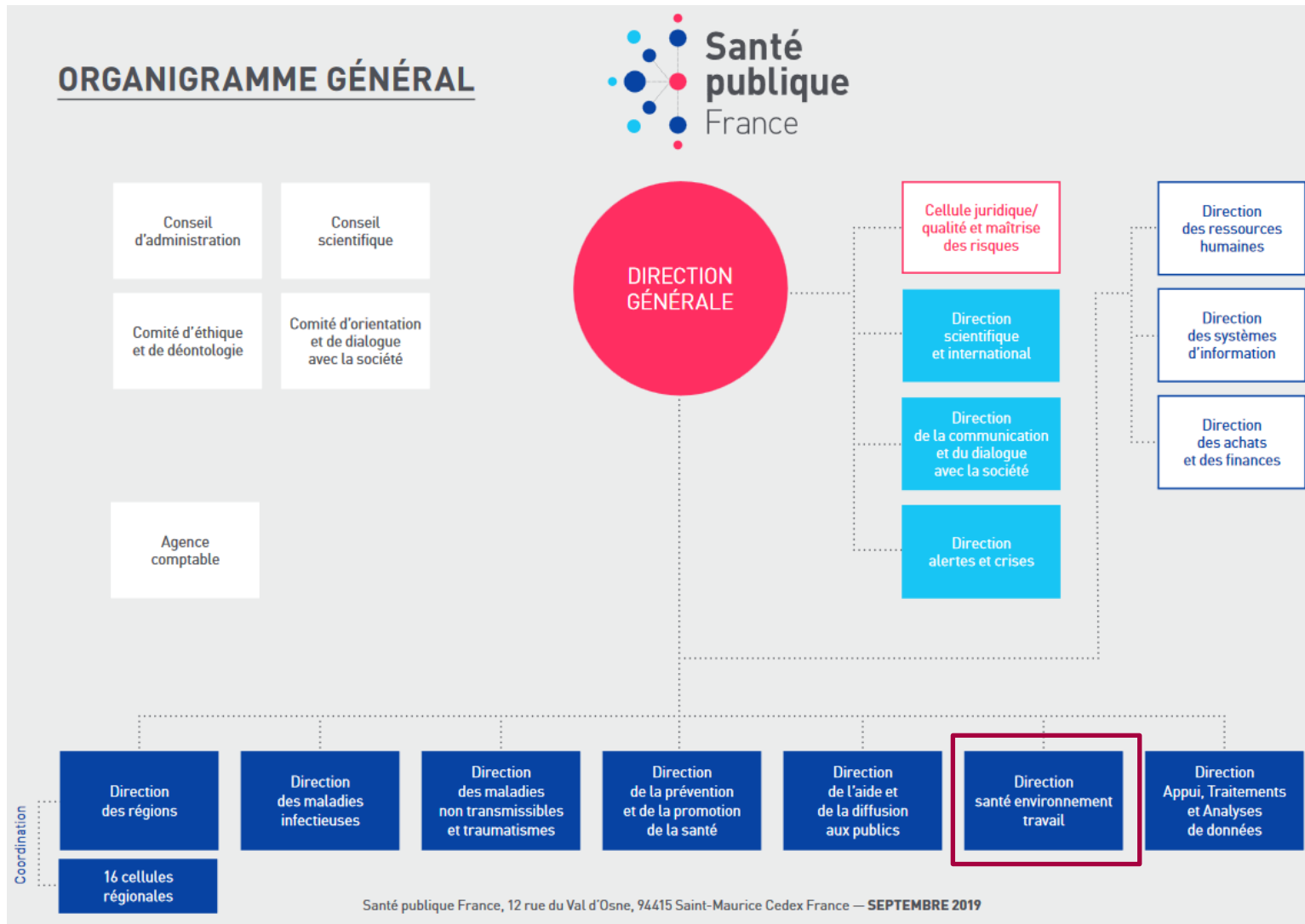
	ANTICIPER	COMPRENDRE	AGIR
ACTIVITÉS	<ul style="list-style-type: none">• Détecter les risques sanitaires et apporter les éléments de décision à la puissance publique• Assurer la mise en œuvre d'un système national de veille et de surveillance	<ul style="list-style-type: none">• Améliorer la connaissance sur l'état de santé de la population, sur les comportements et sur les risques sanitaires• Concevoir les stratégies d'intervention en prévention et promotion de la santé	<ul style="list-style-type: none">• Promouvoir la santé, agir sur les environnements• Expérimenter et mettre en œuvre les programmes de prévention, répondre aux crises sanitaires

Quelques chiffres clés

- 600 agents
- 6 Md€ de budget
- 63 saisines /an
- 1 500 publications /an

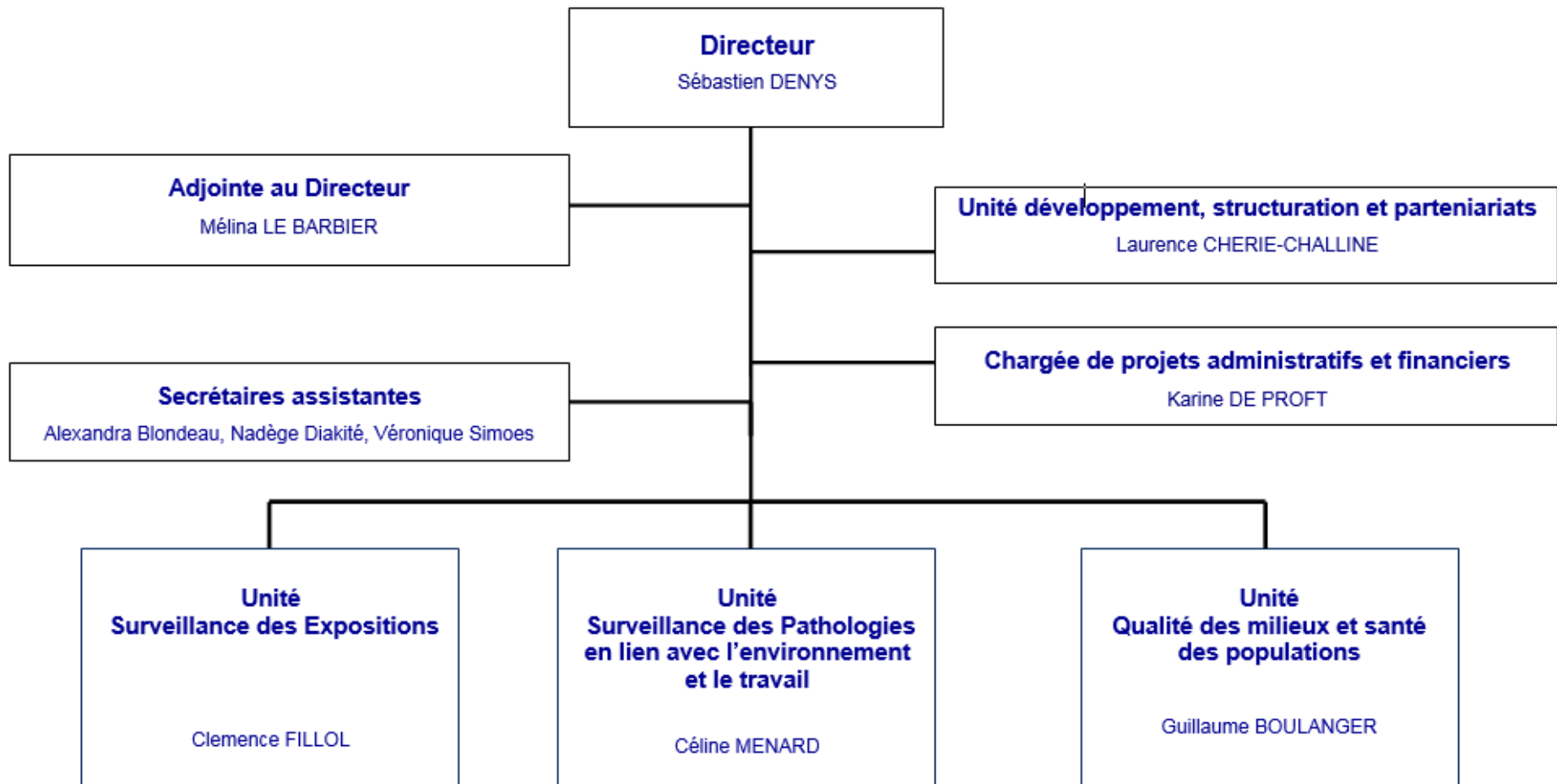
1. Santé, environnement, changement climatique et environnement de travail
2. Anticipation, préparation et réponse aux menaces de santé publique
3. Numérique en santé publique
4. Fardeau des maladies et de leurs déterminants, efficacité des interventions et retour sur investissement
5. Stratégie de prévention, marketing social et approche par populations
6. Inégalités sociales, vulnérabilités territoriales

ORGANIGRAMME SANTE PUBLIQUE FRANCE



DIRECTION
SANTÉ ENVIRONNEMENT TRAVAIL

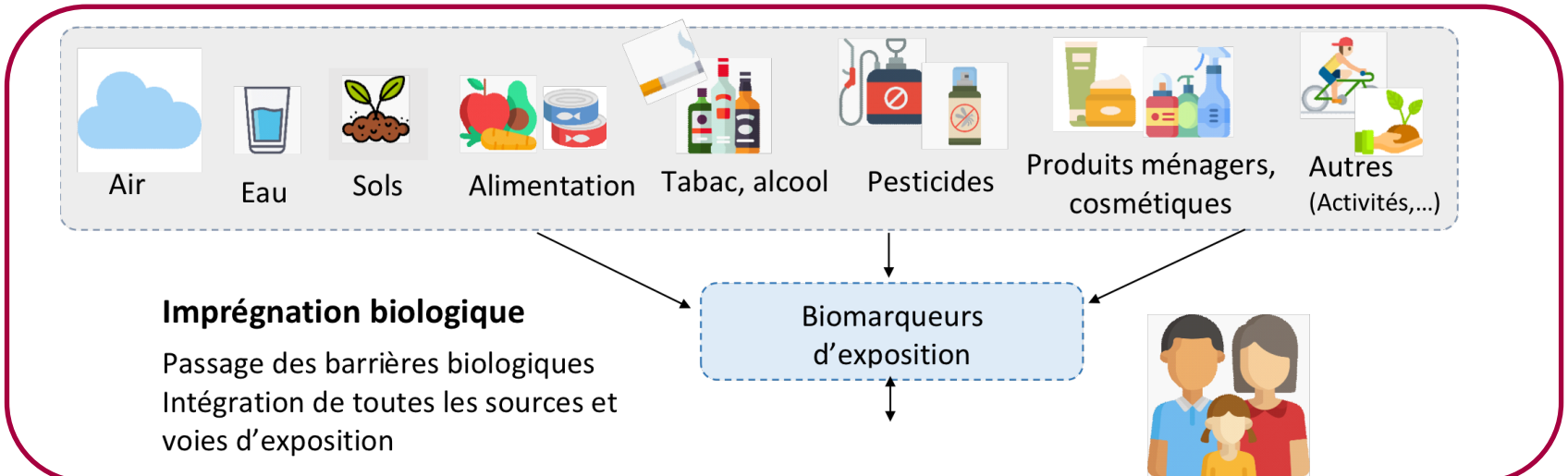
ORGANIGRAMME DE LA DIRECTION SANTÉ ENVIRONNEMENT TRAVAIL



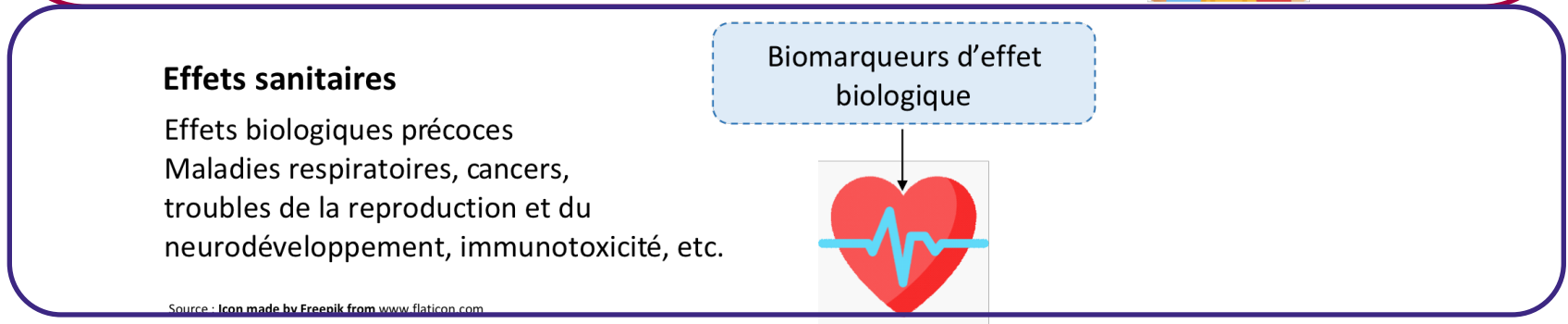
LA SURVEILLANCE DES EXPOSITIONS

A QUOI SERT LA BIOSURVEILLANCE ?

Surveillance



Recherche



= Mesure de l'exposition après intégration de toutes les sources et voies d'exposition



Santé
Environnement
2^e Plan national 2009 > 2013

FICHE
13 RISQUES ÉMERGENTS

ACTION 43
Lancer un programme
pluriannuel de biosurveillance
de la population française
couplé à une enquête de
santé plus large et incluant
le dosage des polluants
émergents
(declinaire l'engagement 139 du Grenelle)

Action n°28 : exploiter les données produites dans le cadre du programme national de biosurveillance (volet périnatal ELFE et étude ESTEBAN)



DGS et DGPR :
pilotes
administratifs

Santé publique
France : pilote
opérationnel

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

- **Volet périnatal** : sous-échantillon femmes enceintes sélectionnées parmi celles participant à la cohorte Elfe
- **Étude Esteban** : Etude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition : adultes (18-74 ans) et enfants (6-17 ans)



Protocole Esteban : une Étude transversale de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (2014–2016)



Esteban design: A cross-sectional health survey about environment, biomonitoring, physical activity and nutrition (2014–2016)

Alexis Balicco^{a,*}, Amivi Oleko^a, Emmanuelle Szego^b,
Laura Boschat^a, Valérie Deschamps^c,
Abdessattar Saoudi^a, Abdelkrim Zeghnoun^a,
Clémence Fillol^a



Biosurveillance
(Exposition aux substances de l'environnement)

Surveillance nutritionnelle
(consommation alimentaire, activité physique et corpulence)

Surveillance des maladies chroniques
(facteurs de risque cardiovasculaire, diabète, allergies et maladies respiratoires)

- **Décrire les niveaux d'imprégnation** de la population âgée de 6 à 74 ans par les polluants de l'environnement mesurés à partir de prélèvements (sang, urine, cheveux) afin d'**établir des valeurs de référence d'exposition**
 - **Comparer** les niveaux d'imprégnation obtenus avec les études antérieures conduites en France et à l'étranger
 - **Analyser les déterminants** des niveaux d'imprégnation
- + 100 BIOMARQUEURS D'EXPOSITION ÉTUDIÉS :**
- **Polluants organiques** : bisphénols, phtalates, pesticides, dioxines, furanes, PCB, retardateurs de flamme bromés (RFB), composés perfluorés...
 - **Métaux** : arsenic, cadmium, plomb, mercure, cobalt, etc.

PARMI CES POLLUANTS CERTAINS SONT CANCÉRIGÈNES OU ONT DES PROPRIÉTÉS PERTURBATEURS ENDOCRINIENS VOIRE (AVÉRÉS OU SUSPECTÉS)

- **Caractéristiques des participants** (socio-démo et expositions) recueillies par questionnaires lors de 2 visites à domicile et par autoquestionnaires
- **Prélèvements biologiques**



Matrice	Biomarqueurs	Effectif 18-74 ans	Effectif 6-17 ans
Urines	Bisphénols A,S et F	900	500
Urines	Phtalates	897	500
Urines	Parabènes	600	398
Urines	Ethers de glycol	500	200
Sérum	Retardateurs de flamme bromés	742	243
Sérum	Composés perfluorés	744	249
Sang total	Plomb	999	904
Urines	27 Métaux	2419	1052
Urines	Asi + MMA + DMA	485	470
Cheveux	Mercure	761	570

ESTEBAN : RÉSULTATS DU VOLET MÉTAUX

MESSAGES CLÉS SUR LE PLOMB



DES PREMIÈRES DONNÉES D'EXPOSITION MÉTROPOLITAINE (chez les enfants âgés de 6 à 17 ans)

L'EXPOSITION DE LA POPULATION PAR LE PLOMB EST GÉNÉRALISÉE : le plomb, composé neuro-reprotoxique, à effet sans seuil a été quantifié chez 100% des participants

LES NIVEAUX D'IMPRÉGNATION SONT EN BAISSÉ DANS LA POPULATION GÉNÉRALE : les plombémies sont plus faibles que celles observées dans l'étude ENNS (2006-2007) ;

LES DÉTERMINANTS DE L'EXPOSITION RETROUVÉS SONT VARIÉS ET SONT COHÉRENTS AVEC LES FACTEURS D'EXPOSITION CONNUS (alimentation, eau de robinet et alcool, tabagisme, âge, ancienneté du logement,...) ;

DES NIVEAUX D'IMPRÉGNATION MESURÉS PLUS ÉLEVÉS par rapport à ceux observés **EN AMÉRIQUE DU NORD (ETATS-UNIS, CANADA) ET SIMILAIRES** à ceux observés dans **CERTAINS PAYS EUROPÉENS**

ARSENIC (1/2)




- Naturellement présent dans l'environnement et nombreuses applications industrielles ou agricoles (traitement bois, batteries, peinture, verre...)
- As T et Asi + MMA + DMA = exposition récente (quelques jours)
- Modalités d'exposition :

ARSENIC TOTAL


PRÉSENTS CHEZ

100 %

PRINCIPAUX MODES D'IMPRÉGNATION



Poissons, mollusques et crustacés, expo. pro (adultes)


 > aux pays UE du Nord, USA et Canada
< aux pays UE du Sud

Asi + MMA + DMA


PRÉSENTS CHEZ


100 %

PRINCIPAUX MODES D'IMPRÉGNATION



mollusques et crustacés, eau embouteillée (enfants)

 > ENNS (2006-2007) chez les adultes

 Adultes > aux autres pays
Enfants = aux autres pays

Variables socio-démographiques :

- Adultes : sexe masculin
- Enfants : âge

Variables socio-démographiques :

- âge


- **SEUILS** pour l'Asi + MMA + DMA de la **HAS** élaborés en partenariat avec la **STC** = **RECOMMANDATION** de bonne pratique à l'intention des prof. de santé pour **LE DÉPISTAGE, LA PRISE EN CHARGE ET LE SUIVI DES POPULATIONS** résidant sur des SSP ou à risque de pollution par l'arsenic = **10 µg/g de créat. et 10 µg/g de créat. + 11 µg L⁻¹** chez les enfants de moins de 12 ans
- Dans l'étude Esteban (sans conso. de produits de la mer les 3 jours précédant)
 - 166 adultes avec [Asi + MMA + DMA] > 10 µg/g de créat. = **27,7%** de la population [22,3 % ; 33,0%]
 - 16 enfants âgés de moins de 12 ans avec [Asi + MMA + DMA] > 10 µg/g de créat. et 11 µg L⁻¹ soit **2,8 %** de la population [1,0% ; 4,7 %]
 - 15 enfants âgés de 12 ans et plus avec [Asi + MMA + DMA] > 10 µg/g de créat. soit **2,3 %** de la population [0,4% ; 4,1 %].

CADMIUM (1/2)





- Naturellement présent dans l'environnement (sols, air, eaux) du fait de sa présence dans la croûte terrestre et apports anthropiques liés aux activités industrielles et agricoles (engrais minéraux phosphatés, fertilisants...)
- Cadmium urinaire : BM cumulatif, reflet de l'exposition des 10-15 dernières années
- Modalités d'exposition

CADMIUM


PRÉSENTS CHEZ


100 % 

PRINCIPAUX MODES D'IMPRÉGNATION

Coquillages, crustacés, tabac, céréales du
(adultes) petit déj. (enfants)

 > ENNS (2006-2007) chez les adultes

 > Aux autres pays

Variables socio-démographiques chez les adultes :

- Sexe : femmes
- Age



- **VALEUR SANITAIRE (ANSES) :**


- La concentration critique de cadmium urinaire retenue par l'Anses dans son avis 2019 = **0,5 $\mu\text{g. g}^{-1}$ de créatinine** à ne pas dépasser à 60 ans en supposant que l'ingestion soit la source d'exposition de cadmium
- Cette valeur biologique est basée sur des études épidémiologiques ciblant les **effets osseux**
- D'après l'échantillon d'adultes âgés de 18 à 60 ans (N=1716) :
un peu moins de la moitié de la population adulte française a une cadmiurie supérieure à 0,5 $\mu\text{g g}^{-1}$ de créatinine : **47,63%** [43,84% ; 51,41%]

- Naturellement présent dans l'environnement et utilisé dans de nombreuses applications : électriques, préservation du bois, industries automobile et métallurgique, sidérurgique, chimique... (peintures, colorants textiles, catalyseurs, pâtes et papiers, tannage de cuir, cosmétiques, céramiques)
- Élimination urinaire triphasique : $\frac{1}{2}$ vie : quelques heures à plusieurs années
- **Modalités d'exposition :**


CHROME


PRÉSENTS CHEZ


Presque 100 %




PRINCIPAUX MODES D'IMPRÉGNATION (adultes)

 poissons

 implants métalliques

 > ENNS (2006-2007) chez les adultes

 > Aux autres pays UE

Variables socio-démographiques :


- Enfants : Age
- Adulte : IMC





- Naturellement présent dans l'environnement et dans de nombreuses applications industrielles ou agricoles ; oligoélément essentiel
- Excrétion rapide et $\frac{1}{2}$ vie dans le sang : 13 à 33 jours
- **Modalités d'exposition :**

CUIVRE


PRÉSENTS CHEZ

Plus de 97 % 

PRINCIPAUX MODES D'IMPRÉGNATION

tabac, légumes provenant
de l'AB (enfants)

 = Aux autres pays

Variables socio-démographiques chez les enfants :

- Age
- IMC



- Naturellement présent dans l'environnement et utilisé dans des activités industrielles, orpillage, centrales thermiques, batteries et équipements électriques....
- Surveillance biologique de l'exposition chronique :
 - au méthylmercure (MeHg) : cheveux ($\frac{1}{2}$ vie fécale : 1-6 mois)
 - au mercure inorganique : urinaire ($\frac{1}{2}$ vie urinaire : 1-3 mois)
- Effets sanitaires :
 - Troubles neurologiques
 - Méthylmercure : classé cancérogène possible pour les humains en particulier pour le cancer du rein (Groupe 2B, IARC)

MERCURE (2/2)



- Modalités d'exposition

Mercure cheveux

PRÉSENTS CHEZ



Presque 100 %

PRINCIPAUX MODES D'IMPRÉGNATION



poisson gras, coquillages, crustacés, tt cheveux
(adultes)



= ENNS (2006-2007)



> aux pays UE du Nord, Canada (ad.)
< aux pays UE du Sud

Mercure urinaire

PRÉSENTS CHEZ



Plus de 96 %

PRINCIPAUX MODES D'IMPRÉGNATION



Plombage (adultes)



poisson gras, coquillages, crustacés



> aux pays UE du Nord, Canada (ad.)
< aux pays UE du Sud

Variables socio-démographiques :

- Enfants : Age (Hg chev. Et Ur.)
- Adultes : Sexe masculin (Hg Ur.)



Seuil sanitaire chez les enfants de la société française de toxicologie clinique :
1,5 $\mu\text{g.g}^{-1}$ chev. : 18 enfants dépassaient le seuil soient **2,4%** de la pop. des
enfants métropolitains français

NICKEL



- Naturellement présent dans l'environnement et utilisé dans de nombreuses applications industrielles grâce à ses nombreuses propriétés (fabrication bijoux, pièces de monnaie, plomberie, aimants...)
- ½ vie entre 17 et 39 heures
- Modalités d'exposition :

NICKEL

PRÉSENTS CHEZ

Plus de 98 %



PAS DE PRINCIPAUX MODES D'IMPRÉGNATION
RETROUVES



= ENNS (2006-2007) chez les adultes



= aux autres pays UE et > Canada

Variables socio-démographiques chez les enfants:

- Sexe : garçon
- Age
- Ressenti sur les finances du foyer



AUTRES MÉTAUX ET TRACES ÉLÉMENTS

ANTIMOINE

PRÉSENTS CHEZ



Presque 100 %

> ENNS (2006-2007)
chez les adultes



COBALT

PRÉSENTS CHEZ



100 %

> ENNS (2006-2007)
chez les adultes



ETAIN

PRÉSENTS CHEZ



100 %

= ENNS (2006-2007)
chez les adultes



URANIUM

PRÉSENTS CHEZ



100 %

> ENNS (2006-2007)
chez les adultes



VANADIUM

PRÉSENTS CHEZ



100 %

< ENNS (2006-2007)
chez les adultes



Autres métaux détectés



Aluminium, Baryum, Bore, Iridium,
Lithium, Manganèse, Molybdène,
Or, Palladium, Platine, Sélénium,
Thallium, Tungstène, Zinc

Métal non détecté

Béryllium



UNE PREMIÈRE ÉTUDE NATIONALE chez les enfants

DES EXPOSITIONS GÉNÉRALISÉES (plus de 97% à 100% de quantification) à l'ensemble des métaux

DES NIVEAUX ÉGAUX (Hg cheveux, Ni) **OU PLUS ÉLEVÉS QU'EN 2006-2007** (As, Cd, Cr), cohérents avec les obs. des EAT (Cr, Cd) chez les adultes

DES PRINCIPALES MODALITÉS D'EXPOSITION ALIMENTAIRES :

Déterminants cohérents avec les facteurs d'exposition connus :

- Poissons et produits de la mer (As, Cd, Hg chev.) ; céréales (Cd et tendance pour celles de l'AB avec le Cu) ; légumes de l'AB (Cu)
- Autres : tabac (Cd, Cu) mais également implants (Cr), plombages (Hg urinaire)

DES NIVEAUX SUPÉRIEURS À CEUX RETROUVÉS À L'ÉTRANGER (Europe et Amérique du Nord) sauf pour le Ni, Cu

ESTEBAN : RÉSULTATS DU VOLET POLLUANTS DU QUOTIDIEN

- Composition dans matériaux optiques, dentaires, dans les équipements électroniques, les bouteilles en plastique, les emballages alimentaires, les conserves, les papiers thermiques, les peintures et vernis
- **Quantifiés** à environ **100%** avec [BP_a] > [BP_s] ou [BP_f]
- **Modalités d'exposition :**
 - Adultes : Augmentation des [BP S ou F] avec la conso. **aliments en conserve, plats préparés ou pré-emballés**
 - Enfants : Diminution avec **l'âge**
- **Niveaux en BPA en France supérieurs à ceux des EU ou Canada et = autres pays européens** (inverse pour BP S et F mais peu de données).
- Impact de la réglementation difficile à évaluer = adoption en 2015 de la loi sur conditionnements, contenants et ustensiles

- Produits de consommation courante : emballages alimentaires, jouets pour enfants et revêtements de sol en vinyle, produits cosmétiques (parfums, déodorants, shampoings, vernis à ongle, etc.), produits d'entretien ménagers, peintures, adhésifs, etc.
- **% de quantification** quasi **100%** sauf pour 3 métabolites
- **Modalités d'exposition :**
 - revêtements du sol en vinyle (adultes et enfants) ;
 - sexe féminin (adultes et enfants)
 - consommation vin et de tabac (adultes)
 - produits cosmétiques et pour les cheveux (enfants) ;
 - âge (enfants)
- Niveaux similaires à l'étranger (EU, Canada, Europe) excepté pour un métabolite (MiBp) supérieur dans Esteban

PRINCIPAUX RÉSULTATS (RFB)



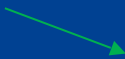

- Biens de consommation = appareils électroniques (téléviseurs, ordinateurs), les textiles (vêtements, rideaux), les voitures (sièges, plastiques), les meubles (mousses, capitonnages) et les matériaux de construction (résines, câbles)
- **% de quantification variable** selon les congénères (les plus quantifiés = Deca-BDE 209, BDE 47, 100 et 153)
- **Modalités d'exposition (adultes uniquement) :**

présence d'une VMC	consommation de tabac
fréquence aération du logement	temps passé en voiture
	consommation de fromages
	consommation de viandes et volailles provenant du jardin

PRINCIPAUX RÉSULTATS (PERFLUORÉS)



- Traitements anti-tâches et imperméabilisants de textiles (vêtements, tapis, etc.), enduits résistants aux matières grasses (emballages alimentaires), revêtements antiadhésifs (Téflon ®), cosmétiques, mousses anti-incendie, produits phytosanitaires, fluides hydrauliques pour l'aviation, produits électroniques...
- **% de quantification variable** selon les composés (sauf pour PFOS et PFOA = 100%)
- **Déterminants (adultes uniquement) =**

	
Sexe féminin	Âge
Fréquence aération du logement	Alimentation : auto-conso. d'œufs, conso. poissons et produits de la mer et conso. légumes
	Fréquence utilisation des produits/matériaux exposants aux PFCs lors du bricolage ou travaux (pour PFOA)

- **Niveaux compris** entre ceux des EU et du Canada

- Utilisés comme conservateur dans les cosmétiques, les médicaments et les aliments
- 1 seul quantifié (+60%) : méthylparabène
- **Niveaux inférieurs** à ceux des EU ou Canada
- **Modalités d'exposition (adultes uniquement) :**
 - âge ;
 - utilisation de crème ou produits de soins pour le corps ;
 - utilisation de vernis à ongles et dissolvant



- Utilisés dans produits courants non alimentaires, tels que peintures, encres, verniss, teintures, colles, adhésifs, détergents, décapants, traitements anticorrosion, nettoyeurs de vitres, mais aussi dans certains produits pharmaceutiques et cosmétiques, solutions de colorations pour cheveux...
- % de quantification variable pour les métabolites des EG (4)
- Pas de comparaison possible
- **Modalités d'exposition (adultes uniquement) :**
 - consommation de tabac ;
 - exposition produits toilette pour animaux domestiques (shampooing...)
 - exposition récente aux produits ménagers
 - exposition récente travaux habitat dans les 2 derniers mois
 - fréquence d'utilisation de produits de soins pour cheveux (gel, mousse, spray, laque...)
 - fréquence de vernis et dissolvant à ongles ,
 - fréquence d'utilisation de déodorant ;
 - exposition aux produits de maquillage, vernis et dissolvant à ongles



UNE PREMIÈRE ÉTUDE NATIONALE (chez les enfants et polluants jamais mesurés chez les adultes)

DES EXPOSITIONS GÉNÉRALISÉES pour les bisphénols, le PFOS, PFOA et les phtalates (cancérogènes ou PE suspectés ou avérés)

DES NIVEAUX PLUS ÉLEVÉS CHEZ LES ENFANTS (sauf pour perfluorés)

DES MODALITÉS D'EXPOSITION VARIÉES: Déterminants cohérents avec les facteurs d'exposition connus (alimentation, temps passé en voiture, produits cosmétiques, fréquence aération, etc.)

DES NIVEAUX COHÉRENTS AVEC LES ÉTUDES À L'ÉTRANGER : niveaux similaires sauf pour BP S, BP F, RFB et parabènes (+ élevés aux EU qu'en France)

UN IMPACT DES POLITIQUES PUBLIQUES DIFFICILES À ÉVALUER car 1^e données dans la population générale française et réglementation récente et évolutive

CONCLUSION / PERSPECTIVES



- Comptes tenus des **effets néfastes des métaux sur la santé** (cancérogénicité, effets osseux, rénaux, cardiovasculaires, neurotoxiques...) et de **l'augmentation des niveaux d'imprégnation** pour certains métaux entre ENNS et Esteban :
 - **Nécessité de poursuivre les mesures visant à diminuer les expositions de la population générale à ces substances**
 - Exemple : ancrer davantage la **lutte contre le tabagisme** y compris le tabagisme passif afin de réduire l'exposition au cadmium. Chez les adultes, le tabac entraînait une augmentation de plus de 50% d'imprégnation chez les fumeur
- Nécessité de répéter la mesure des expositions par de futures études de biosurveillance pour les polluants du quotidien

- Par ailleurs, l'alimentation étant une des principales sources d'exposition aux métaux, il apparaît important de rappeler les **recommandations du PNNS** et de diversifier les sources d'aliments, notamment concernant les poissons. Le poisson et les produits de la mer ont beaucoup de qualités nutritionnelles mais leur consommation influence les concentrations en arsenic, cadmium, chrome et mercure. il est recommandé de consommer **2 fois par semaine du poisson dont un poisson gras** en variant les espèces et les lieux de pêche.
- Nécessité d'estimer les risques à partir de l'élaboration de **seuils sanitaires** (disponibles pour le plomb, cadmium, en partie pour le mercure)

LA SURVEILLANCE DES PATHOLOGIES

SURVEILLANCE DES INDICATEURS DE SANTÉ DANS LE
CONTEXTE DE L'EXPOSITION AUX PE

CONTEXTE ET CADRE DE LA SURVEILLANCE DES PATHOLOGIES EN LIEN AVEC LES PE

Prise en compte des nouvelles connaissances

- Possibilité de courbes doses-effets non monotoniques : ex
BPA
- Effet cocktail, jusqu'à : « something out of nothing »
- Nouvelles connaissances sur l'épigénétique : transmissibilité
possible des effets sur X générations

➤ **Importance de prendre en compte tous les types de données et d'études, pas seulement épidémiologiques, pour établir le POIDS DES PREUVES :**

- Observations de la faune sauvage
- Etudes in vitro
- Etudes expérimentales in vivo
- Modélisations in silico

➤ **Intérêt de prendre en compte aussi les différentes approches épidémiologiques et la surveillance des effets sanitaire et des expositions biologiques**

➤ **Expertise collective, internationale et pluridisciplinaire**

Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, et al. State of the science of endocrine disrupting chemicals-2012. 1–296. 2012. WHO and UNEP. Ref Type: Report <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>



Définition de PE (Europe) : un effet néfaste sur un organisme intègre, un mode d'action PE et un lien de plausibilité biologique entre les deux.

Difficulté de l'épidémiologie méthodologiquement pour identifier les processus biologiques sous-tendus entre exposition et effets sanitaires. Les substances identifiées PE (car possédant une capacité d'interaction avec au moins l'une des composantes du système endocrinien) sont souvent considérées avoir une interaction endocrinienne globale : est-ce que les modes d'actions attribués à la substance sont effectivement impliqués dans le processus mécanistique – ou mécanisme biologique – conduisant à l'effet sanitaire?

En dépassant le caractère stricte relatif à la définition, l'épidémiologie reste pourtant opérationnelle sur le champ des PE:

- Identification des fenêtres de susceptibilité spécifiques aux maladies en lien avec les PE.
- Description de l'augmentation de la prévalence ou de l'incidence de nombreuses maladies chroniques régulièrement attribuée, au moins en partie, aux PE
- Développement de design d'analyse plus intégré combinant épidémiologie, expologie et toxicologie, transdisciplinarité notamment promu dans le cadre des programmes de recherche européens (FP7, H2020, Greenddeal).

PRÉOCCUPATIONS ENVIRONNEMENTALES

- Expo ubiquitaire aux perturbateurs endocriniens (PE)
- Substances retrouvées dans tous milieux (eau, sol, air)

PRÉOCCUPATIONS SUR L'EXPOSITION HUMAINE

- Toutes voies d'exposition (respiratoire, alimentaire, cutanée)
- PE mesurés dans plupart matrices biologiques (sang, urine, lait, cheveux...)

PRÉOCCUPATIONS DE SANTÉ PUBLIQUE

- Poids de la preuve évolue régulièrement (OMS-PNUE, 2012),
 - Augmentation non/mal expliquée incidence pathologies chroniques : troubles fertilité, cancers testicule, pancréas, diabète...
 - Forte préoccupation communauté scientifique et société civile
- **Rôle SpFrance : démarche surveillance et analyse au niveau national d'indicateurs sanitaires en lien avéré ou suspecté avec les PE**

Depuis années 90

- Possible baisse qualité **sperme**, niveaux testostérone
- Augmentation avérée incidence **cancer testicule** dans pays développés
- Possible augmentation incidence **cryptorchidies, hypospadias**



**Syndrome de
dysgénésie testiculaire
TDS** (Skakkebaek, 2001)

Hypothèse causale : exposition aux PE
(pesticides, phtalates, PBDE, DES)
période foétale/périnatale

**Trouble du développement des
organes génitaux masculins**



**Hypothèse en miroir : Syndrome de
dysgénésie ovarienne** (Buck Louis, 2011)

DOHaD*

*Origine développementale de la santé et des maladies

SANTÉ REPRODUCTIVE ?

- Processus, fonctions et systèmes repro à toutes étapes vie (OMS)
- Pathologies, caractéristiques biologiques, processus développement, effets intergénérationnels repro (atteinte gamètes, épigénétique)

OBJECTIFS

- Décrire et quantifier variations spatio-temporelles au niveau national
- Confronter résultats aux hypothèses étiologiques existantes (PE), nouvelles hypothèses
- **Appui scientifique politiques publiques:** estimation impact sanitaire, coûts, ciblage populations susceptibles, anticipation prise en charge sanitaire ...
- **Futur : aider à l'évaluation des mesures de prévention**

**Stratégie Nationale sur les PE 1 et 2,
PNSE 3 et 4, recos OMS**

Quels indicateurs?

- **Sélection sur base du poids des preuves (PDP) pour leur lien avec PE***
 - PDP tous types de données (biologiques, expérimentales, épidémiologiques, faune sauvage) : Bergman *et al.*, 2012, OMS PNUE
 - PDP centré sur le mécanisme d'action : Kortenkamp *et al.*, 2012, CE

23 indicateurs potentiels	Population	Poids des preuves pour perturbation endocrinienne (Kortenkamp <i>et al.</i> 2012)	Poids des preuves pour relation causale expo PE (Bergman <i>et al.</i> 2012)	Principaux PE suspectés (Bergman <i>et al.</i> 2012; Kortenkamp <i>et al.</i> 2012)
Qualité du sperme :	Adultes	6.5	Possible	Pesticides, fongicides, PBDE, phtalates
Cryptorchidies	Enfants	6.5	Possible	Pesticides, fongicides, PBDE, phtalates, DES
Hypospadias	Enfants	6.5	Possible	Pesticides, fongicides, PBDE phtalates, DES
Cancer du testicule	Adultes	2.25	Possible (mais pas de modèle animal)	Pesticides, fongicides, PBDE, phtalates
Cancer de la prostate	Adultes	7	Suffisant	Pesticides (expo professionnelle), Arsenic, PCB
Endométriose	Adultes	6.5	Probable	PCB, phtalates, dioxines
Fibromes utérins	Adultes	6.25	Probable	PCB, phtalates, dioxines
Syndrome des ovaires polykystiques	Adultes	4.75	Plausible mais insuffisant	BPA
Insuffisance ovarienne prématurée	Adultes < 40	Non documenté	Non documenté	2-Bromopromane (expo professionnelle) (2)
Cancer du sein	Adultes	6.25	Suffisant	Dioxines et furanes, PCB, solvants organiques
Cancer de l'ovaire	Adultes	Non documenté	Preuves limitées	Triazine, pesticides
Cancer de l'endomètre	Adultes	Non documenté	Preuves limitées	DDT
Âge à la ménopause	Adultes	Non documenté	Insuffisant	DDE, dioxine, pesticides
Naissances prématurées	Nouveau-nés	7	Preuves limitées	Pesticides organochlorés et organophosphatés, métaux
distance anogénitale	Nouveau-nés, enfants ou adultes	6.5	Possible	Pesticides, fongicides, PBDE, phtalates
Puberté précoce	<8 ans (filles) <9 ans (garçons)	5.5 (filles)	Plausible (filles)	PBBs, cosmétiques ou soins capillaires avec oestrogènes
Âge de la puberté	Enfants et adolescents	Non documenté	Plausible (filles)	Plomb(4)(retard) PBBs (5) (avance)
Temps à procréer	Couples désirant un enfant	5.75	Non documenté	PFOAs PFOs
Sex-ratio à la naissance	Nouveau-nés	7	Suffisant (dans des populations spécifiques)	Dioxines et dibromochloro propane

*Le Moal J, Sharpe RM, Jorgensen N, et al. *Eur J Public Health.* 2016

Indicateurs de santé reproductive clés sélectionnés

1. Cancer sein et prostate
2. Sex ratio à la naissance
3. Endométriose et fibromes utérins
4. **Indicateurs TDS** : qualité sperme, cancer testicule, cryptorchidies, hypospadias, distance anogénitale
5. **Puberté précoce**
6. Niveaux hormones sexuelles

CONSTRUCTION ET ANALYSE DES INDICATEURS

QUALITE DU SPERME

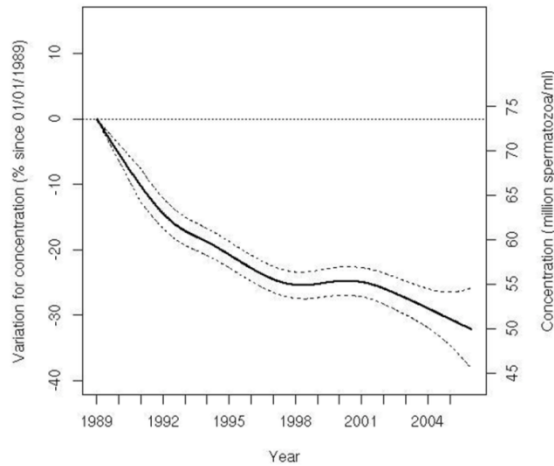
- Registre FIVNAT
- Première tentatives de FIV ou ICSI
- Hommes partenaires de femmes infertiles (2 trompes bouchées ou absentes) : **pas d'a priori sur fertilité**
- **26 609 h, 2 spermogrammes/ h**
- Paramètres:
 - Concentration (millions spz/ml)
 - Mobilité totale (% spz mobiles)
 - Morphologie (% de formes normales)
- Analyses temporelles et spatio-temporelles

CANCER TESTICULE, CRYPTO, HYPOSPADIAS

Données hospitalières (PMSI)

- **Cas opérés**
- **Cas incidents = 1er séjour hospitalier pour chaque pathologie**
- **Modélisation temporelle et spatiale**
- **Echelle départementale (département de résidence)**
- **4 modèles spatiaux prédictifs testés**

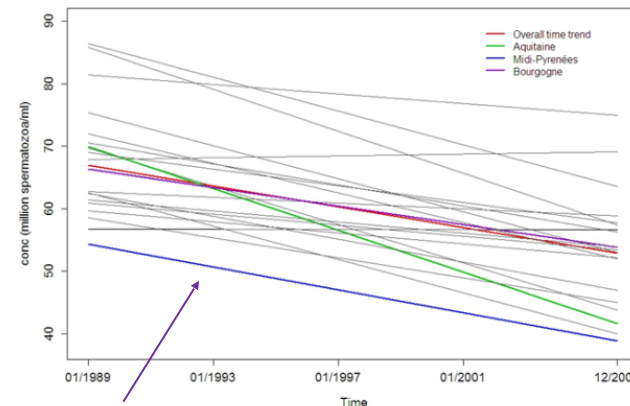
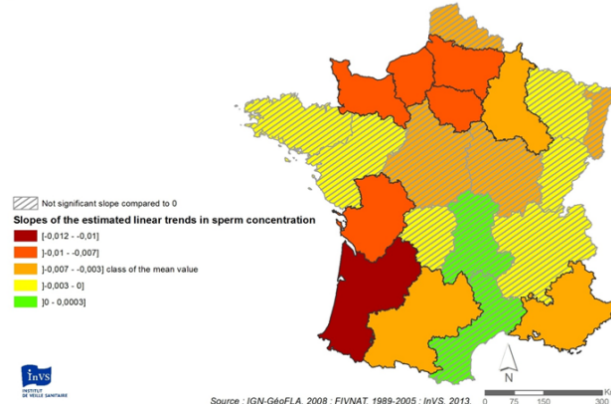
Tendances temporelles



Concentration spermatique
 Pour un homme de 35 ans: - 1,9%/an
 - 32,2% [26,3-36,3] sur 17 ans
Rolland M, Le Moal J et al. Human Reproduction, 2013

Tendances spatio-temporelles

Regional time trends in sperm concentration in France from 1989 to 2005

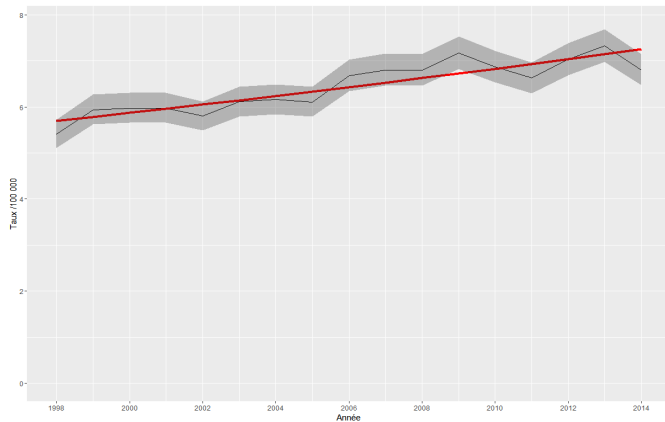


Midi-Pyrenées

La concentration et la qualité morphologique des spz ont **diminué dans pratiquement toutes les régions**
 Deux régions du sud-ouest présentent des détériorations plus marquées.

Le Moal et al., Reproduction, 2014

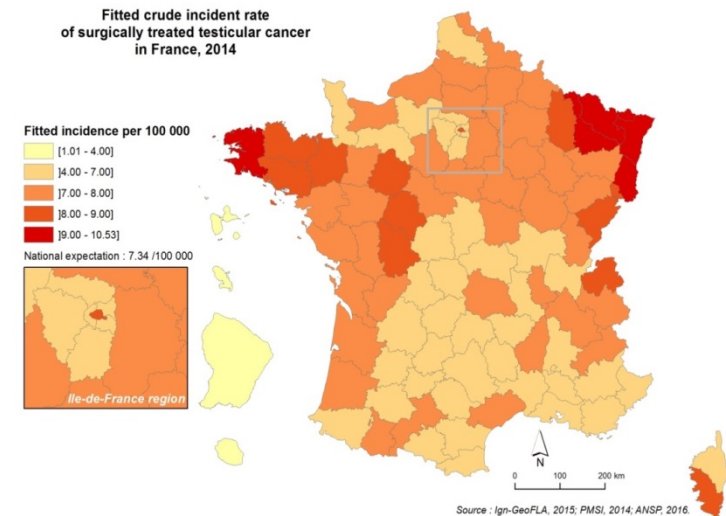
Tendances temporelles



*Taux brut incidence de séjours hospitaliers
prédit pour chirurgie du cancer du testicule*

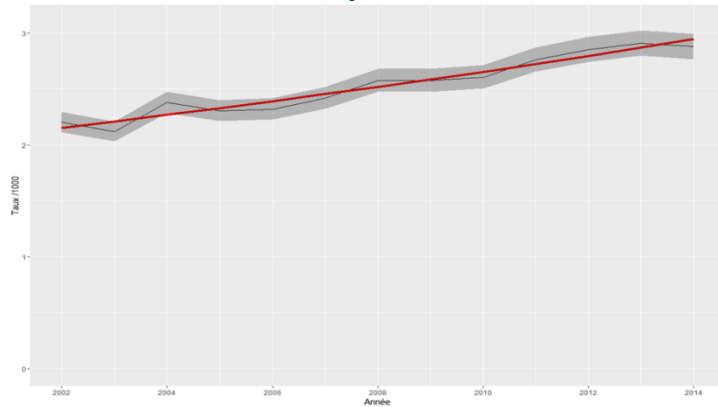
Taux moyen sur la période : 6,5/100 000
2 000 nouveaux cas/an
Augmentation = +1,53% par an

Tendances géographiques



Tendances prédites pour 2014
Hétérogénéité spatiale
Incidences les + élevées
grand Ouest/grand Est
Faibles en régions ultramarines

Tendances temporelles



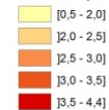
Taux incident garçons < 7 ans opérés pour cryptorchidie

Taux moyen sur la période : 2,57/1 000
7 000 nouveaux cas/an
Augmentation = +2,64% par an

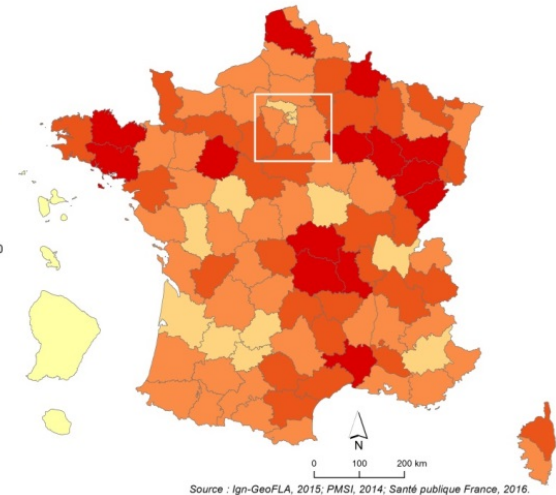
Tendances géographiques

Incidences prédites des cryptorchidies traitées chirurgicalement en France en 2014 (patients hospitalisés âgés de 0 à 7 ans)

Incidence prédite (pour 1000)



Incidence nationale prédite : 2,92 /1000

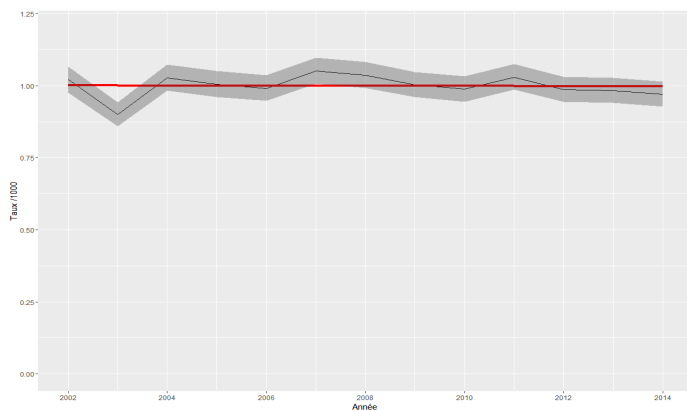


Tendances prédites pour 2014

Hétérogénéité spatiale

Incidences les + élevées région Auvergne
Faible incidence dans régions ultramarines

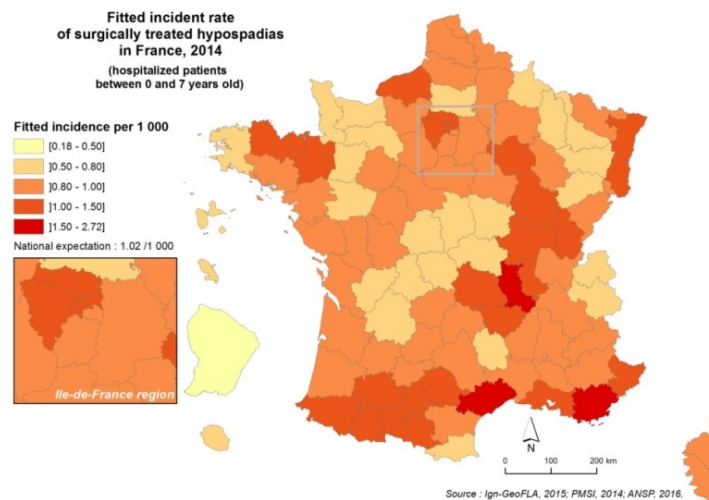
Tendances temporelles



Taux incident garçons < 7 ans opérés pour hypospadias

Taux moyen sur la période : 1,01/1 000
3 000 nouveaux cas/an
Stabilité

Tendances géographiques



Tendances prédites pour 2014
Hétérogénéité spatiale

Incidences les+ élevées dans Sud Est
Faible incidence dans régions
ultramarines

4 indicateurs TDS

- Étudiés à l'échelle nationale et sur périodes significatives
 - **Hétérogénéité spatiale** sans convergence, sauf régions ultramarines. Pas de gradient O/E.
 - Tendances temporelles globalement convergentes
 - **Altération santé reproductive masculine depuis années 90, possiblement depuis années 70 pour qualité sperme**
 - Cohérence avec données internationales (*Levine et al., 2017*)
- *Le Moal et al., 2018, BEH N°22*

Changements ayant touché population générale ?

- Exposition croissante et ubiquitaire, depuis années 50, aux PE
- Modes de vie :
 - Augmentation tabagisme chez mères
 - Facteurs nutritionnels et/ou métaboliques chez parents (rôle PE possible)
 - Stress, chaleur, sommeil
- Facteurs non encore identifiés ?

Puberté précoce (PP) pathologique :
apparition de un ou plusieurs signes de puberté
avant 8 ans (fille) et 9 ans (garçon)

- **≠ puberté avancée**
- Causes connues : lésions système nerveux central (PPcentrales), tumeurs ovariennes ou surrénaliennes (PPpériphériques), génétiques, surpoids, adoption internationale
- La plupart : **centrales idiopathiques (PPCI)**
- **Traitement spécifique** agonistes GnRH
- Rôle exposition PE ? « Plausible » chez fille (polybromés, cosmétiques ou soins des cheveux avec estrogènes)



- Indicateur de PPCI à partir données du SNIIRAM (DCIR+PMSI)
- Cas incidents : 1^{er} remboursement d'agonistes GnRH
- Filles ≤ 9 ans et garçons ≤ 10 ans, France métropolitaine, 2011-2013
- Exclusion PP associées à lésions connues: PPCentrales et PP périphériques (chainage avec le PMSI)
- 4 modèles spatiaux prédictifs testés
- Entretiens semi-directifs avec équipes hospitalières dans 5 régions contrastées/incidence pour interpréter les résultats

* *Rigou et al., Eur J Pediatr. 2018*

PUBERTÉ PRÉCOCE : RÉSULTATS

PPCI, Filles, 2011-2013, France métropolitaine

Age	N	%	Nb cas/an (moyenne sur 3 ans)	Taux Incidence estimé pour 10 000 [IC-95%]
0-7] ans	565	16,1	188	0,62 [0,57-0,69]
]7-8] ans	1 235	35,1	412	9,56 [8,84-10,26]
]8-9] ans	1 719	48,9	573	11,7 [10,89-12,57]
Total	3 519	100	1 173	2,68 [2,55-2,81]

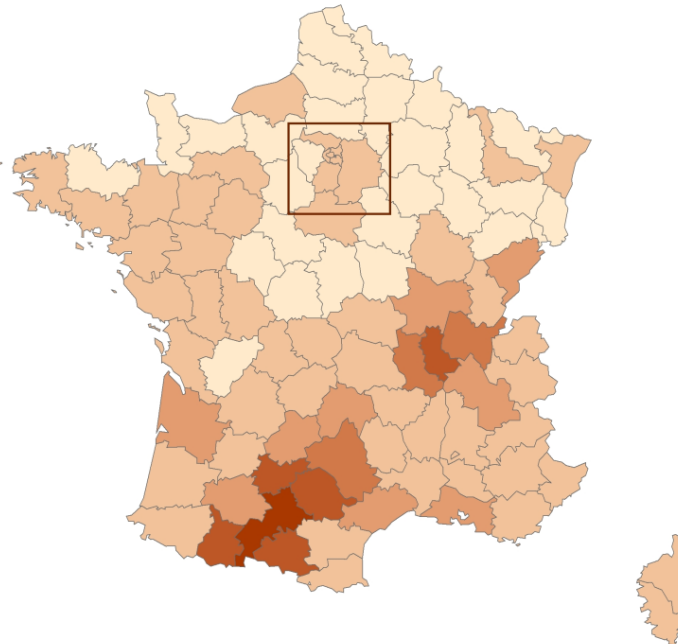
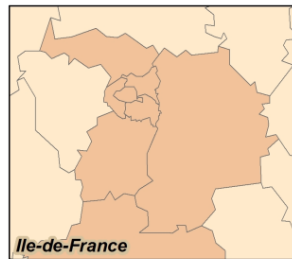
PPCI, Garçons, 2011-2013, France métropolitaine

Age	N	%	Nb cas/an (moyenne sur 3 ans)	Taux Incidence estimé pour 10 000 [IC-95%]
0-8] ans	55	15,6	18	
]8-9] ans	81	23,0	27	
]9-10] ans	216	61,4	72	
Total	352	100	117	0,24 [0,21-0,27]

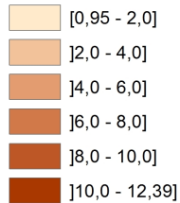
PUBERTÉ PRÉCOCE : RÉSULTATS*

Analyses spatiales de l'indicateur "remboursement de médicaments"
Incidence estimées, filles,]0-9] ans.

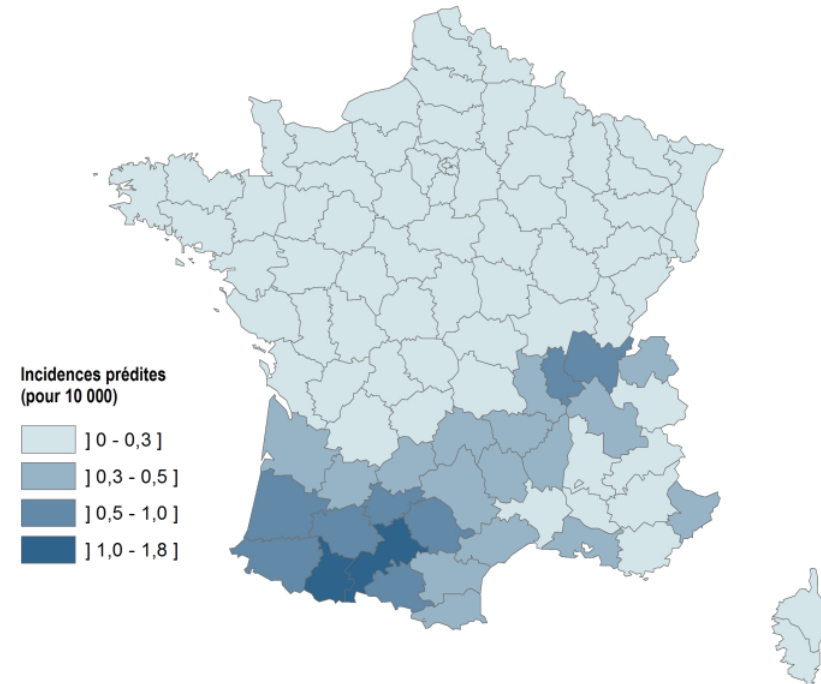
Analyses spatiales de l'indicateur "remboursement de médicaments"
Incidence estimées par département, garçons]0 - 10] ans



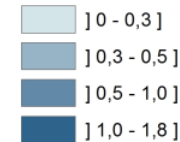
Incidence prédite (pour 10 000)



Source : SNIIRAM, DCIR, 2011-2013 ; Santé publique France, 2017.



Incidence prédites
(pour 10 000)



Source : SNIIRAM, DCIR, 2011-2013 ; Santé publique France, 2017.

- Hétérogénéité géographique **marquée et structurée**, incidence élevée : Midi-Pyrenees et Rhone-Alpes, **motif géographique similaire pour filles et garçons**

- Entretiens cliniques :

- Résultats les plus robustes chez filles avant 7 ans et garçons

- Filles ≥ 8 : rôle possible pratiques locales, sans remettre en question motif géog

*Le Moal, Rigou et al. Eur J Endoc 2018

FORCES

Les indicateurs suivis couvrent **tout le territoire**

Grand nombre de données/cas permettant analyses statistiques poussées sur des maladies rares/pédiatriques

Données en principe **pérennes et peu coûteuses**

Données **objectives** (non soumises aux biais de mémoire)

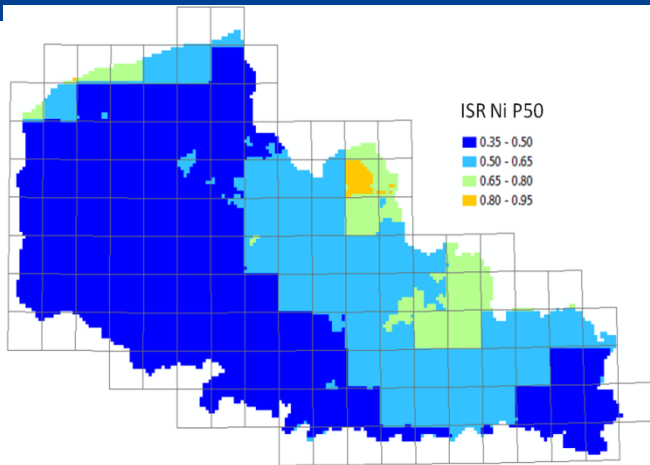
Localisation possible à **échelle fine** (code postal ou Insee)

Comparaisons et suivi dans le temps et l'espace

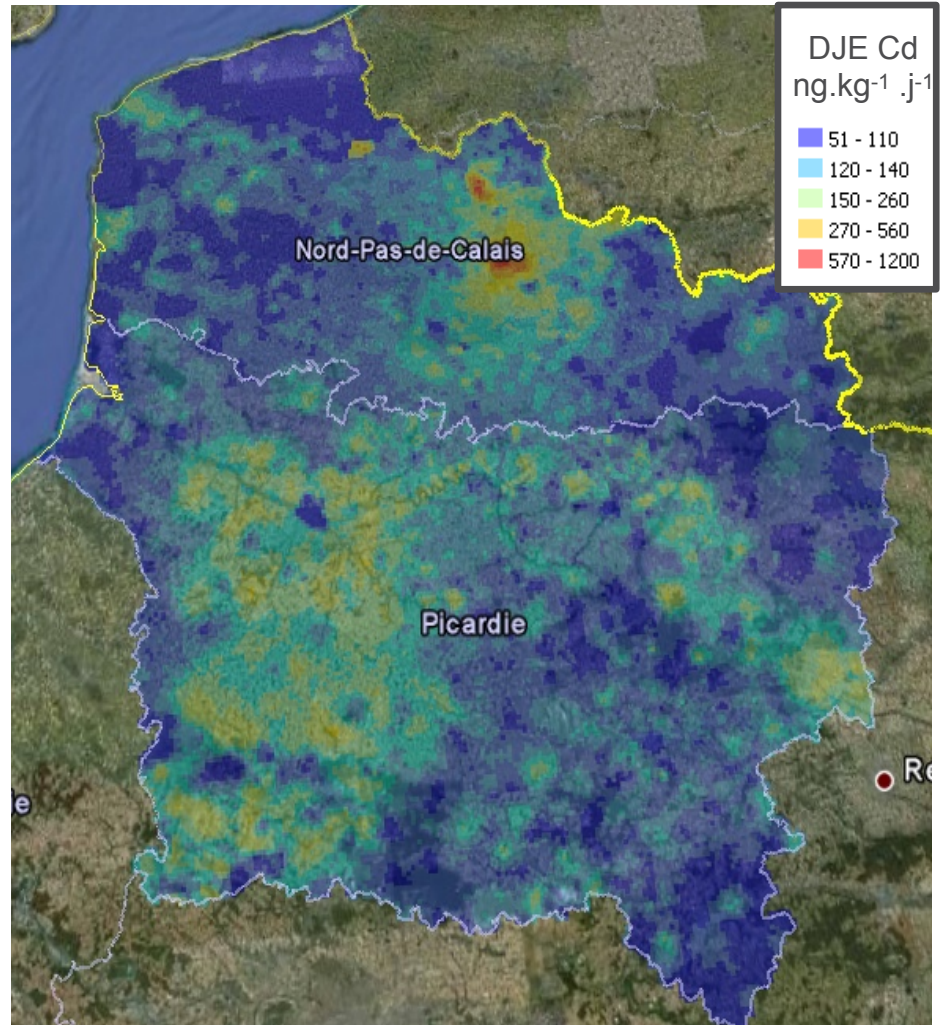
LIMITES

- On suit des **indicateurs** et non des cas certifiés (par examen clinique ou bio)
- **Sous-évaluation** du nombre de cas réels : seulement cas hospitalisés ou traités
- Biais possible : **variations de prise en charge**
- Les cas sont localisés au moment de la prise en charge, pas d'informations sur leurs lieux de vie antérieurs
 - Moins biaisé chez **enfants/jeunes**
- On ne peut pas interroger les cas sur leurs facteurs de risque individuels : tabagisme, poids, etc.
 - Indicateurs géographiques pour approcher ces facteurs

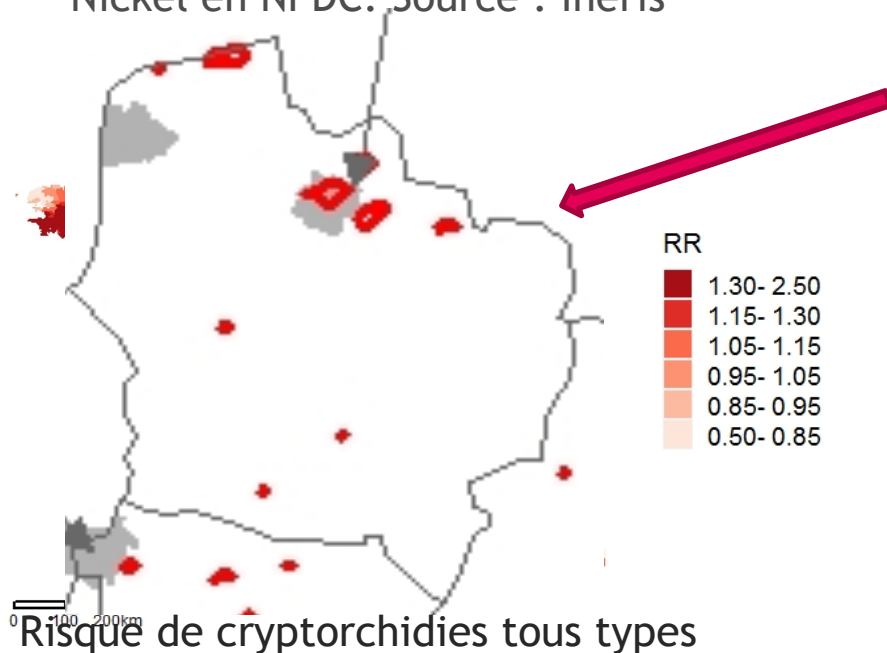
DISCUSSION : L'ENJEU DES RESOLUTIONS D'ANALYSE ET DES INDICATEURS D'EXPOSITION



Indicateur d'exposition au Nickel en NPDC. Source : Ineris



Dose Journalière d'Exposition (DJE : quantité de substance ingérée par un individu) de cadmium. Source : Ineris



Autres indicateurs de santé reproductive

- Sex ratio à la naissance
- Endométriose et fibromes

Evaluations quantitatives d'impact sanitaire

PEPSE'PE : Lancement d'une consultation pour élargir les indicateurs sanitaires à suivre au-delà de la santé reproductive

Développer une approche à visée étiologique

- Etudes de type écologique, pour étudier le lien entre indicateurs sanitaires suivis et indicateurs d'exposition : hétérogénéité géographique s'explique-t-elle en partie par expos environnementales (ou pas) ? Quantification.
- Construction d'indicateurs géographiques d'exposition environnementale : Meilleure prise en compte des multiexposition et interactions des substances au niveau cellulaire

