

ÉTUDES ET ENQUÊTES

IMPRÉGNATION DES FEMMES ENCEINTES PAR LES POLLUANTS DE L'ENVIRONNEMENT EN FRANCE EN 2011

Volet périnatal du programme national de biosurveillance
mis en oeuvre au sein de la cohorte Elfe
Tome 3 : synthèse et conclusions

La présentation du Volet périnatal du programme national de biosurveillance se décline en trois tomes :

- un premier tome présentant la méthodologie de l'étude (collecte des données et analyses), et décrivant l'imprégnation des femmes enceintes par les polluants organiques : bisphénol A, phtalates, pesticides et polluants organiques persistants (dioxines, furanes, PCB, retardateurs de flamme et composés perfluorés).
- un deuxième tome décrivant l'imprégnation des femmes enceintes par les métaux et métalloïdes (antimoine, arsenic, cadmium, césium, chrome, cobalt, étain, mercure, nickel, plomb, uranium, vanadium).
- un troisième tome reprenant la synthèse, les principales conclusions de l'étude et perspectives.

Ce tome synthétise les résultats de l'étude et présente les conclusions générales et perspectives.

Résumé

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 3 : synthèse et conclusions

Le programme national de biosurveillance, mis en œuvre par Santé publique France (anciennement Institut de veille sanitaire), comporte un volet périnatal s'appuyant sur un sous-échantillon de femmes enceintes incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe (Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance). 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 de l'environnement et de quantifier, lorsque cela était possible, les déterminants de ces niveaux d'imprégnation. Cette estimation repose sur le dosage de biomarqueurs dans des prélèvements biologiques recueillis en maternité chez des femmes ayant accouché en France continentale, en 2011.

Le tome 3 du rapport présente la synthèse des résultats de l'étude et les conclusions générales afin d'identifier les principaux points forts et les axes d'amélioration de l'étude. Ce tome présente également les valeurs de référence d'exposition élaborées pour la population spécifique des femmes enceintes françaises, ainsi que les recommandations et perspectives de Santé publique France en termes de recherche, de méthodologie, de prévention et promotion de la santé.

MOTS CLÉS : BIOSURVEILLANCE, GROSSESSE, FEMME ENCEINTE, ENVIRONNEMENT, COHORTE, POPULATION FRANÇAISE, BIOMARQUEUR, MÉTAUX, EXPOSITION, PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, VALEUR DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION, PRÉVENTION ET PROMOTION DE LA SANTÉ

Citation suggérée : *Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance. Tome 3 : synthèse et conclusions.* Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 58 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : EN COURS - ISBN-NET : 979-10-289-0403-6 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : DÉCEMBRE 2017

Abstract

Exposure to environmental contaminants in French pregnant women, 2011

The perinatal component of the French Human Biomonitoring (HBM) program.
Tome 3: summary and conclusions

The French HBM program is implemented by Santé publique France and currently includes a perinatal component based on a random selection of pregnant women enrolled in the French Longitudinal Study since Childhood (Elfe). The perinatal component of the French HBM program provides the first national representative description of biomarkers levels of priority environmental contaminants among French pregnant women. Exposure biomarkers were measured in biological samples collected at delivery from pregnant women having given birth in continental France in 2011.

Volume 3 of the report presents the summary of the results produced in the perinatal component of the French HBM program, identifies the main limits and possible improvements, and finally draws general conclusions. The report also presents the reference values of exposure developed for the specific population of French pregnant women, as well as the recommendations and prospects proposed by Santé publique France for future research surveys, methodological developments and actions of prevention and health promotion.

KEY WORDS: BIOMONITORING; PREGNANCY; PREGNANT WOMEN;
ENVIRONMENTAL EXPOSURE; COHORT; FRENCH POPULATION;
BIOMARKERS; METALS; IMPREGNATION; ENDOCRINE DISRUPTORS;
REFERENCE VALUES OF EXPOSURE; PREVENTION AND HEALTH
PROMOTION

Rédaction du rapport

Santé publique France/Direction santé environnement (DSE) (par ordre alphabétique) : Bénédicte Bérat, Perrine de Crouy-Chanel, Clémentine Dereumeaux, Clémence Fillol, Jessica Gane, Sarah Gorla, Laurence Guldner, Amivi Oleko, Marie Pecheux, Loïc Rambaud, Abdessattar Saoudi, Véréne Wagner

Relecteurs

Santé publique France / DSE : Sébastien Denys, Clémence Fillol, Alain Le Tertre

Réalisation du volet périnatal du programme national de biosurveillance - équipe projet Santé publique France

Coordination : Clémentine Dereumeaux, Laurence Guldner, Loïc Rambaud, Stéphanie Vandentorren

Analyses statistiques : Serge Brunel, Sarah Gorla, Abdessattar Saoudi, Véréne Wagner

SIG : Perrine de Crouy-Chanel

Data management : Bénédicte Bérat, Jessica Gane

Métrologie : Marie-Laure Bidondo, Marie Pecheux

Appui méthodologique : Alain Le Tertre, Amivi Oleko, Hélène Sarter, Lise Morin, Karim Zeghnoun

Actions juridiques, administratives et financières : Karine de Proft, Grégoire Deleforterie, Didier Leboeuf

Participation au volet périnatal du programme national de biosurveillance

Unité mixte Elfe (coordination et réalisation de la cohorte Elfe) :

Direction : Marie-Aline Charles (Inserm), Bertrand Geay (Université de Picardie)
Coordination santé-environnement et collection biologique : Cécile Zaros (Inserm)
Système d'information : Marie Cheminat (Ined), Rainer Kugel (Ined), Ando Rakotonirina (Ined)

Statistiques : Hélène Juillard (Ined)

Secrétariat : Catherine Guével (Ined), Meryem Zoubiri (Ined)

Communication : Laure Gravier (Ined)

Laboratoires d'analyses :

Vincent Cirimele – ChemTox, Strasbourg, France
Philippe Marchand – Oniris/Laberca, Nantes, France
Gaël Durand – Labocéa, Plouzané, France
Alain Leblanc – Centre de toxicologie de l'INSPQ, Québec, Canada

Centres de l'Établissement français du sang :

Marie-Laure Goupil, Claire Gerdil, Gilbert Montgaillard

Conseil scientifique du programme national de biosurveillance et de l'étude Esteban

Gérard Lasfargue (Président), Ghislaine Bouvier, Ludwine Casteleyn, Guillaume Chauvet, Anne-Marie Duguet, Isabelle Momas, Jean-Ulrich Mullot, Teresa Norat, Olivier Roussel, Josiane Warszawski

Comité de pilotage du programme national de biosurveillance et de l'étude Esteban

Direction générale de la santé / Direction générale de la prévention des risques / Direction générale du travail / Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail / Institut national de prévention et d'éducation pour la santé / Unité mixte Elfe

Financeurs

Direction générale de la santé, Direction générale de la prévention des risques

Remerciements

Nos remerciements vont à toutes les personnes qui ont contribué directement ou indirectement à la réalisation de cette étude, à la Direction santé environnement, à la Direction scientifique et de la qualité, au Service de communication et au Service financier, logistique et économique.

Nous remercions les membres de l'Unité mixte Elfe, en particulier Cécile Zaros pour son aide précieuse.

Nous remercions également les femmes enceintes participantes au volet biologique de la cohorte Elfe sans lesquelles cette étude n'aurait pu voir le jour.

Abréviations

2-IPP	2-isopropoxyphénol
%>LOQ	Pourcentage de quantification
AIC	Critère d'information d'Akaike
Al	Aluminium
AMPA	Acide aminométhylphosphonique
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
As	Arsenic
BPA	Bisphénol A
BBzP	Butylbenzyl phtalate
CCA	Arséniate de cuivre chromé
Cd	Cadmium
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
Co	Cobalt
Cofrac	Comité français d'accréditation
Cophes	COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale
Copil	Comité de pilotage
Circ	Centre international de recherche sur le cancer
Cr	Chrome
Créat. ou cr.	Créatinine
Cs	Césium
CS	Conseil scientifique
DAP	Dialkylphosphates
DBP	Dibutyl phtalate
DEHP	Di (2-ethylhexyl) phtalate
Democophes	DEMOstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale
DEP	Diéthyl phtalate
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DGPR	Direction générale de la prévention des risques
DGS	Direction générale de la santé
DGT	Direction générale du travail
DINCH®	1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester
DINP	Diisononyl phtalate
DSE	Direction santé environnement
EFS	Établissement français du sang
Elfe	Étude longitudinale française depuis l'enfance
ENNS	Étude nationale nutrition santé
Esteban	Étude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition
FAO	Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (Food and Agriculture Organization)
GAM	Modèle additif généralisé (Generalized Additive Model)
GerES	German Environmental Survey
HBOD	Hexabromocyclododécane
Hg	Mercure
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
Ign	Institut national de l'information géographique et forestière
IMC	Indice de masse corporelle
Ined	Institut national d'études démographiques

Inpes	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (en 2016 l'InVS, l'Inps, l'Eprus et adalis s'unissent pour créer Santé Publique France)
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
InVS	Institut de veille sanitaire (en 2016 l'InVS, l'Inpes, l'Éprus et Adalis s'unissent pour créer Santé publique France)
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
Jecfa	Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)
Laberca	Laboratoire d'étude des résidus et contaminants dans les aliments
LERES	Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé
Lip.	Lipides
LOD	Limite de détection
LOQ	Limite de quantification
MG	Moyenne géométrique
Nhanes	National Health and Nutrition Examination Survey
Ni	Nickel
OMS	Organisation mondiale de la santé
Pb	Plomb
PBB	Hexabromobiphenyl éther
PBDE	Polybromodiphényléther
PCB	Polychlorobiphenyle
PCB-DL	PCB dioxin-like
PCB-NDL	PCB non dioxin-like
PCC	Phtalates à chaîne courte
PCDD	Polychlorodibenzo-p-dioxine
PCDF	Polychlorodibenzofuranes
PFC	Composés perfluorés (Perfluorinated Compound)
PFDA	Acide perfluorodécanoïque
PFHxS	Acide perfluorohexane-1-sulfonique
PFNA	Acide perfluorononanoïque
PFOA	Acide perfluorooctanoïque
PFOS	Sulfonate de perfluorooctane
POP	Polluant organique persistant
RFB	Retardateurs de flamme bromés
RFSP	Réseau français de sang placentaire
RPG	Registre parcellaire graphique
Sb	Antimoine
SIG	Système d'information géographique
Sn	Étain
U	Uranium
V	Vanadium
VRE	Valeur de référence d'exposition

Glossaire

Aliquotage	Séparation de liquide ou solution dans différents contenants.
Bilan martial	Mesure du fer en circulation dans l'organisme et de l'état des réserves ferriques permettant de diagnostiquer une carence en fer.
Biomarqueur	Caractéristique mesurable objectivement (enzyme, hormone, métabolite, etc.) dont la présence ou la concentration anormale dans le sang ou les urines peut signaler un événement ou un statut physiologique particulier.
Biothèque	Également appelée biobanque. Unité assurant la transformation, la conservation, la distribution et la cession de tissus et/ou de liquides biologiques d'origine humaine.
Charge corporelle	Quantité totale d'une substance chimique présente dans le corps à un instant donné suite à une exposition.
Échantillon biologique	Matériaux biologiques recueillis à partir de patients humains, notamment le sang et ses composants, les urines, les cheveux, etc., à des fins de recherche, de diagnostic, d'enquête, de traitement ou de prévention.
Échantillon de sujets	Individus de la population sur laquelle les mesures de biomarqueurs ont été réalisées.
Modèle pharmacocinétique	Modèle mathématique ou numérique reposant sur des éléments physiologiques. Le plus connu est le modèle PBPK découpant le système à modéliser en compartiments de comportements homogènes.
Valeur d'imprégnation critique	Les valeurs d'imprégnation critiques sont des valeurs correspondant à des niveaux de charge corporelle en polluant en dessous desquels la probabilité d'effets sur la santé est considérée comme négligeable.
Valeur de référence d'exposition	En biosurveillance, une valeur de référence correspond à un seuil statistique de la distribution des niveaux d'imprégnation mesurés dans la même matrice biologique et sur une population représentative au niveau national présentant des caractéristiques semblables en termes d'âges, de sexe, etc. Cette valeur n'a pas de signification en termes d'effets sanitaires.

Sommaire

Abréviations	7
Glossaire.....	9
1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	11
2. MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	13
2.2 Population d'étude.....	13
2.3 Recueil des données concernant les caractéristiques des femmes enceintes	13
2.4 Échantillons biologiques	14
2.5 Dosages des biomarqueurs.....	15
2.6 Indicateurs d'exposition environnementale	15
2.7 Analyses statistiques	16
3. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS	17
3.1 Principaux résultats par famille de substances	17
3.1.1 <i>Polluants organiques</i>	17
3.1.2 <i>Métaux et métalloïdes</i>	21
3.2 Corrélations des concentrations par famille de substances	29
3.3 Limites de l'interprétation des résultats.....	32
4. VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION (VRE).....	33
4.1 Objectifs des valeurs de référence d'exposition (VRE)	33
4.1.1 <i>Définition de la VRE</i>	33
4.1.2 <i>Des VRE spécifiques pour les femmes enceintes</i>	34
4.2 Méthode d'élaboration des VRE	35
4.2.1 <i>Contexte international</i>	35
4.2.2 <i>Méthode d'élaboration dans le cadre du programme national de biosurveillance</i>	36
4.2 Synthèse des VRE produites à partir des données issues du volet périnatal du programme national de biosurveillance	39
4.2.1 <i>Bisphénol A</i>	39
4.2.2 <i>Phtalates</i>	39
4.2.3 <i>Pyréthroïdes</i>	40
4.2.4 <i>Métaux</i>	41
5. CONCLUSIONS GÉNÉRALES ET RECOMMANDATIONS	44
5.1 Conclusions générales	44
5.2 Recommandations et perspectives.....	45
5.2.1 <i>Maintenir les actions visant à réduire les expositions</i>	45
5.2.2 <i>Poursuivre l'acquisition de données et mieux comprendre les effets sanitaires</i>	45
5.2.3 <i>Réfléchir à une stratégie de prévention et de promotion de la santé</i>	47
Références bibliographiques	52

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

La biosurveillance permet de décrire la présence de biomarqueurs dans l'organisme humain, à l'aide de dosages réalisés dans des prélèvements biologiques : urine, sang, cheveux, salive, etc. [1]. Les biomarqueurs mesurés dans cette étude sont des biomarqueurs d'exposition à des substances chimiques de l'environnement. Il peut s'agir de la substance elle-même ou un de ses métabolites. La biosurveillance permet d'intégrer toutes les sources d'exposition, quels 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 [2]. Ceci est particulièrement vrai pour les polluants de l'environnement, tels que le bisphénol A (BPA), les phtalates, les pesticides, les métaux, qui sont présents dans de nombreux aliments et biens de consommation courants et auxquels la population est largement exposée.

L'exposition prénatale à ces polluants est soupçonnée d'avoir des répercussions sur la grossesse (prématurité, malformations congénitales, petits poids à la 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 toujours clairement démontrées, la surveillance biologique de l'exposition des femmes enceintes par ces substances et la connaissance des modes d'imprégnation sont des enjeux de santé publique. Or, les données disponibles en France sont limitées à des études locales, conduites notamment en Ile-de-France et en Rhône-Alpes [3], en Bretagne [4], ou encore dans les villes de Nancy et Poitiers [5].

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, conduit auprès de 4 145 femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale (hors Corse) et incluses dans le volet biologique de la cohorte Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance) ;
- 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 à partir d'un échantillon de 3 021 adultes (18-74 ans) et de 1 355 enfants (6-17 ans). Le recueil des données s'est achevé à la fin du mois de mars 2016. Les résultats de l'étude seront disponibles à partir de 2018.

Le volet périnatal du programme national de biosurveillance fournit pour la première fois des indicateurs nationaux de l'imprégnation des femmes enceintes françaises par les polluants de l'environnement. Cette étude a pour objectifs principaux :

- de décrire les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement, mesurés à partir de prélèvements d'urine, de sang, de cheveux et de sang de cordon, recueillis en maternité. Dans ce cadre, à des fins d'illustration et de discussion, les caractéristiques des sujets présentant les niveaux d'imprégnation les plus élevés ont également été examinées ;
- d'étudier les variations temporelle et géographique des niveaux d'imprégnation par les polluants de l'environnement, par une comparaison avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger ;

- de rechercher et de quantifier les déterminants des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes pour certains polluants.

Cette étude a été suivie par un conseil scientifique (CS) comprenant 11 membres et un comité de pilotage (Copil) réunissant des membres de la DGS, de la DGPR, de la DGT, de l'Anses, de l'Inserm et de Santé publique France (anciennement InVS et Inpes). Le CS est l'organe consultatif de référence pour l'ensemble des questions scientifiques soulevées par le programme national de biosurveillance et par l'étude Esteban. Le rôle du Copil est de suivre la mise en œuvre du programme en termes d'activités déployées et de crédits engagés et de proposer à Santé publique France les modifications d'orientation du programme si nécessaire.

Le programme national de biosurveillance est financé par le ministère en charge de la santé et le ministère en charge de l'environnement. Il est mis en œuvre par Santé publique France de façon indépendante et ne présente pas de conflit d'intérêt.

La cohorte Elfe est une cohorte pluridisciplinaire qui a pour objectif de suivre, à intervalles réguliers, près de 18 000 enfants nés en 2011 [6; 7]. Elle a pour but de mieux connaître les différents facteurs (environnement, entourage familial, conditions de vie, etc.) qui peuvent avoir une influence sur le développement physique et psychologique de l'enfant, sa santé et sa socialisation. Cette étude est coordonnée par une unité mixte réunissant l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), l'Institut national d'études démographiques (Ined) et l'Établissement français du sang (EFS).

Des informations complémentaires sont également disponibles sur le site internet de l'étude : <http://www.elfe-france.fr/index.php/en/>.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODE

2.1 Sélection des substances chimiques incluses dans l'étude

Le choix des biomarqueurs analysés dans cette étude est issu d'un processus de hiérarchisation qui a fait l'objet d'un article publié en 2014 [8]. La méthode employée, basée sur un consensus d'experts, a permis de disposer d'une liste de substances à suivre prioritairement dans le Programme national de biosurveillance. Ainsi, les données d'imprégnation produites dans le volet périnatal pour les femmes enceintes pourront être mises en regard de celles produites dans Esteban en population générale. Les résultats du volet périnatal du programme national de biosurveillance ont démontré la pertinence de cette liste mais également la nécessité d'intégrer dans l'étude Esteban des biomarqueurs d'exposition à certains substituts du bisphénol A (bisphénols S et F). En effet, cette liste a été établie en 2011 et nécessite d'être régulièrement actualisée afin d'intégrer de nouveaux biomarqueurs d'exposition à des polluants émergents ou aux substituts des substances prioritaires. Finalement, la méthode de priorisation des biomarqueurs mise en œuvre dans le Programme national de biosurveillance permet de combiner la rigueur et la flexibilité nécessaires pour établir une liste de substances partagée par la communauté scientifique.

2.2 Population d'étude

La population cible du volet périnatal du programme national de biosurveillance concerne les femmes ayant accouché en France continentale, en 2011. La cohorte Elfe a permis d'atteindre spécifiquement la population des femmes enceintes, difficile à inclure en effectifs suffisants lors d'études en population générale. Les processus de tirage au sort et de calcul des pondérations ont permis de s'assurer que les sous-échantillons de sujets faisant l'objet d'un dosage étaient cohérents tant du point de vue géographique que sociodémographique avec les données disponibles dans l'état civil et dans l'enquête nationale périnatale de 2010. Ainsi, à l'exception de celles concernées par les dosages des polluants organiques persistants réalisés dans le sérum (dioxines, furanes, PCB, retardateurs de flamme bromés et composés perfluorés), les femmes enceintes sélectionnées pour la réalisation des dosages biologiques étaient représentatives de la population cible des femmes enceintes ayant accouché en 2011 en France continentale.

2.3 Recueil des données concernant les caractéristiques des femmes enceintes

Le recueil de questionnaires dans le cadre de la cohorte Elfe a permis de disposer des données nécessaires à la recherche des modes d'imprégnation par les polluants de l'environnement : alimentation, modes de vie, etc. Le caractère pluridisciplinaire de la cohorte Elfe et l'acceptabilité des questionnaires ont été testés lors de deux études pilotes menées en avril et octobre 2007, afin de dimensionner les questionnaires au niveau national. Ces questionnaires permettaient de disposer des informations relatives aux expositions (notamment alimentaires), aux modes de vie et aux caractéristiques sociodémographiques et socioéconomiques chez un même individu. Toutefois, pour des questions logistiques spécifiques de la cohorte Elfe, les questionnaires étaient peu adaptés à la recherche des déterminants des biomarqueurs à demi-vie courte. En effet, les questionnaires étaient adressés aux mères après l'accouchement, soit plusieurs heures après la réalisation des prélèvements biologiques (ceux-ci étant réalisés dès l'admission de la mère à la maternité, avant toute pose de matériel médical). Ainsi, il était difficile de recueillir des informations sur les expositions récentes, au cours des heures précédant la réalisation des prélèvements

biologiques, informations d'importance compte-tenu de la demi-vie courte de certains biomarqueurs.

Par ailleurs, une des difficultés inhérente à la passation de questionnaires concerne la qualité des réponses des participantes, celles-ci déclarant leurs propres consommations et modes de vie. Par exemple, le statut tabagique de la mère a été établi sur la base de données déclarées et non objectivées par une mesure de la cotinine urinaire (métabolite de la nicotine). Dans le cadre de l'étude pilote Elfe, des différences avaient été observées entre le statut tabagique établi sur la base du dosage de la cotinine urinaire et celui établi à partir des déclarations de la mère [3]. Ces différences allaient à la fois dans le sens :

- d'une sous-déclaration de la consommation de tabac par les femmes enceintes ; 14 % des femmes déclarant ne pas avoir fumé pendant la grossesse avait pourtant un niveau de cotinine urinaire correspondant à des fumeuses ;
- d'une sous-estimation du dosage de la cotinine chez les femmes enceintes déclarant avoir fumé pendant leur grossesse ; 32 % d'entre elles ayant des dosages de cotinine correspondant à des non-fumeuses. Cette différence pourrait être liée à la demi-vie courte de la cotinine dans l'organisme (de 15 à 40 heures).

2.4 Échantillons biologiques

La cohorte Elfe a permis le recueil de prélèvements biologiques nécessaires à la mise en œuvre du volet périnatal du programme national de biosurveillance. Les études de biosurveillance nécessitent de grands volumes de liquides biologiques, parfois difficiles à recueillir (sang) afin de permettre le dosage des polluants environnementaux à de faibles concentrations. C'est pourquoi, la faisabilité et l'acceptabilité de la collecte biologique ont été testées lors de la seconde étude pilote menée en octobre 2007 [9]. Cette étude a fourni des enseignements logistiques, organisationnels et scientifiques pour dimensionner l'étude au niveau national : choix du matériel de prélèvement, consignes aux sages-femmes, règles d'aliquotage et de transport des échantillons biologiques, mise en place de la coordination régionale, optimisation du plan de sondage, sélection des matrices pertinentes, etc. En particulier, cette étude pilote a mis en évidence la nécessité d'organiser un recueil des urines par miction directe uniquement et avant toute pose de perfusion ou de sonde urinaire, afin de limiter le risque de contamination des prélèvements urinaires par les dispositifs médicaux susceptibles de contenir des phtalates ou du BPA.

Toutefois, certaines limites n'ont pas pu être levées en raison des spécificités de l'étude et des aspects méthodologiques de la cohorte Elfe. Dans Elfe, les prélèvements biologiques étaient réalisés de façon unique et ponctuel au moment de l'admission de la mère à la maternité, et ce quel que soit le moment de la journée. Ainsi, il n'était pas possible d'homogénéiser l'heure de la collecte des échantillons biologiques, avec par exemple un recueil des premières urines du matin, ce qui aurait permis de limiter la variabilité en termes de niveau d'activité, d'effets de l'alimentation, de consommation d'eau ou de diurèse sur le flux urinaire. De même, il n'était pas possible de donner des consignes aux participantes de l'étude, telles que celle de ne pas consommer de produits de la mer au cours des 72 h précédant le prélèvement d'urines ; recommandation d'importance pour l'estimation de l'arsenic sous ses formes organique et inorganique.

Par ailleurs, la durée entre la collecte des échantillons et les dosages était en moyenne de 900 jours (entre 664 jours et 1 268 jours). Ce délai comprenait une durée de conservation en biothèque (environ 600 jours à -80°C) ou en laboratoires (environ 300 jours à -20°C). L'état actuel des connaissances ne permet pas de connaître l'effet potentiel d'une longue conservation des échantillons à l'état congelé.

2.5 Dosages des biomarqueurs

Les dosages des biomarqueurs 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.). Ces laboratoires étaient accrédités à la norme ISO/CEI 17025.

La description de l'imprégnation de la population générale aux polluants environnementaux nécessite de pouvoir mesurer des biomarqueurs d'exposition à de faibles niveaux de concentration. Ainsi, les laboratoires sélectionnés devaient répondre aux exigences analytiques fixées pour les limites de détection et de quantification. Un protocole d'assurance qualité a été défini par Santé publique France afin de s'assurer de la qualité des résultats de dosages. Pour toutes les analyses, des contrôles qualité et des contrôles de calibration étaient réalisés régulièrement. La répétabilité et la reproductibilité étaient vérifiées et considérées comme acceptable si elles étaient inférieures à 30 % pour les concentrations proches de la limite de quantification. Par ailleurs, des échantillons témoins (n=90), constitués d'eau d'Evian® conditionnée dans des bouteilles en verre, ont fait l'objet de dosages (phtalates, BPA, pyréthriinoïdes, métaux, retardateurs de flamme bromés et composés perfluorés) réalisés dans les mêmes conditions que celles des autres échantillons. Ces échantillons témoins permettaient de s'assurer de l'absence de contamination externe au moment de l'aliquotage des échantillons ou du dosage et de l'absence de relargage des substances potentiellement contenu dans les tubes en polypropylène.

2.6 Indicateurs d'exposition environnementale

Les déterminants (alimentation, tabagisme, etc.) des niveaux d'imprégnation ont été recherchés à partir des données recueillies à travers les questionnaires adressés aux mères dans le cadre de la cohorte Elfe. Ces données « brutes » ont été traitées par Santé publique France afin de construire des indicateurs d'exposition. Le faible pourcentage de données manquantes permettait de disposer d'indicateurs fiables. Les informations recueillies dans la cohorte Elfe nous ont permis d'étudier essentiellement les sources d'exposition d'origine alimentaire mais pas les expositions d'origine professionnelle, les données « brutes » de la profession ne permettant pas de garantir l'anonymat des participantes.

Des indicateurs géographiques d'exposition environnementale ont également été construits afin de renseigner les éventuelles expositions aux métaux liées aux rejets des sites industriels géoréférencés à partir de la base de données Basol¹, et les expositions aux pesticides liées à la présence de cultures agricoles reconstituées à partir du Registre parcellaire graphique (RPG) de 2010, de *CORINE Land Cover* 2012 et du Recensement agricole de 2010. Ces indicateurs présentent l'avantage d'estimer des expositions sur l'ensemble du territoire sans biais de mémoire, mais ils ne permettent pas de disposer d'information sur les expositions environnementales réelles (mesures environnementales, type de pesticides utilisés, etc.). Ces indicateurs, utilisés de façon exploratoire dans le cadre du volet périnatal du programme national de biosurveillance, pourront être affinés dans le cadre d'analyses complémentaires. L'indicateur d'exposition à des sites industriels pourra notamment être complété à partir des données issues du Registre français des émissions polluantes (Irep)² et de Basias³, ces bases étant, à l'heure actuelle, moins précises que Basol et l'extraction des données étant plus complexe. L'indicateur d'exposition aux cultures agricoles pourra quant à lui être affiné sous réserve notamment de la levée du secret statistique permettant d'accéder aux données complètes du Recensement agricole.

¹ <http://basol.developpement-durable.gouv.fr/>

² <http://www.irep.ecologie.gouv.fr/IREP/index.php>

³ Inventaire historique de Sites Industriels et Activités de Service <http://basias.brgm.fr/>

2.7 Analyses statistiques

Les distributions des niveaux d'imprégnation sont décrites sous forme de percentiles (10, 25, 50, 75, 90, 95) et d'une moyenne géométrique avec les intervalles de confiance à 95 %, ce qui permet de disposer de nombreux indicateurs visant à décrire l'imprégnation des femmes enceintes françaises. Toutefois, pour quelques biomarqueurs, la moyenne géométrique n'a pas pu être calculée car le taux de quantification était trop faible (inférieur à 60 %).

Les déterminants des niveaux d'imprégnation mesurés dans les échantillons biologiques ont pu être étudiés lorsque les effectifs de dosage, le taux de quantification des mesures et les données d'exposition disponibles le permettaient. Ainsi, pour quelques biomarqueurs (herbicides, pesticides organochlorés et organophosphorés, césium, uranium, dioxines, furanes, PCB, RFB et PFC), il n'a pas été possible de rechercher les modes d'imprégnation.

Les déterminants étaient quantifiés à partir d'un modèle additif généralisé (*Generalized Additive Model*, GAM). Les variables explicatives et d'ajustement étudiées ont été définies *a priori* pour la modélisation, à partir des données connues concernant l'influence de chaque variable sur l'exposition au polluant étudié. Certaines variables ont été forcées dans le modèle, tandis que les autres variables de confusion et explicatives potentiellement liées aux niveaux d'imprégnation ont été sélectionnées lors de la modélisation en se basant sur des critères statistiques, tels que le critère d'information d'Akaike (AIC). Cette méthode permettait de garantir la robustesse des associations mises en évidence entre les niveaux d'imprégnation et les variables explicatives. Toutefois, la liste des variables explicatives étant définie *a priori* à partir des données disponibles dans la littérature, celle-ci pouvait ne pas être exhaustive si des modes d'imprégnation ne sont pas identifiés dans la littérature. Ceci concerne particulièrement les polluants émergents pour lesquels les modes d'imprégnation sont peu connus.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 12 de STATA et la version R 3.1.0 (*R Development Core Team*, 2008) qui, via le package (SURVEY), permet l'analyse des données issues d'un plan de sondage complexe et donc la production de données représentatives des femmes enceintes ayant accouché en France en 2011.

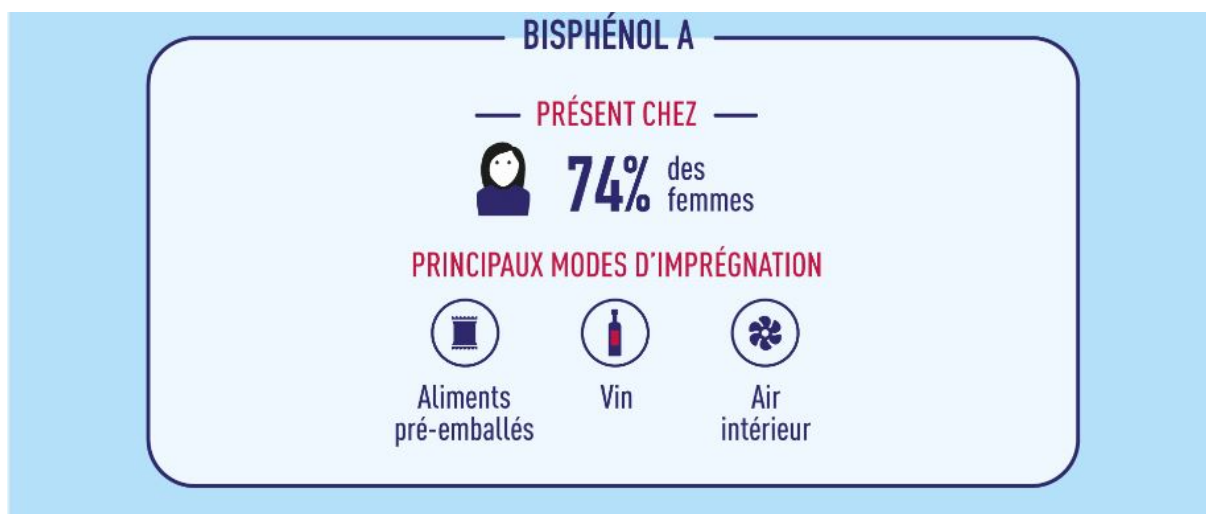
3. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

3.1 Principaux résultats par famille de substances



3.1.1 Polluants organiques

- **Bisphénol A**

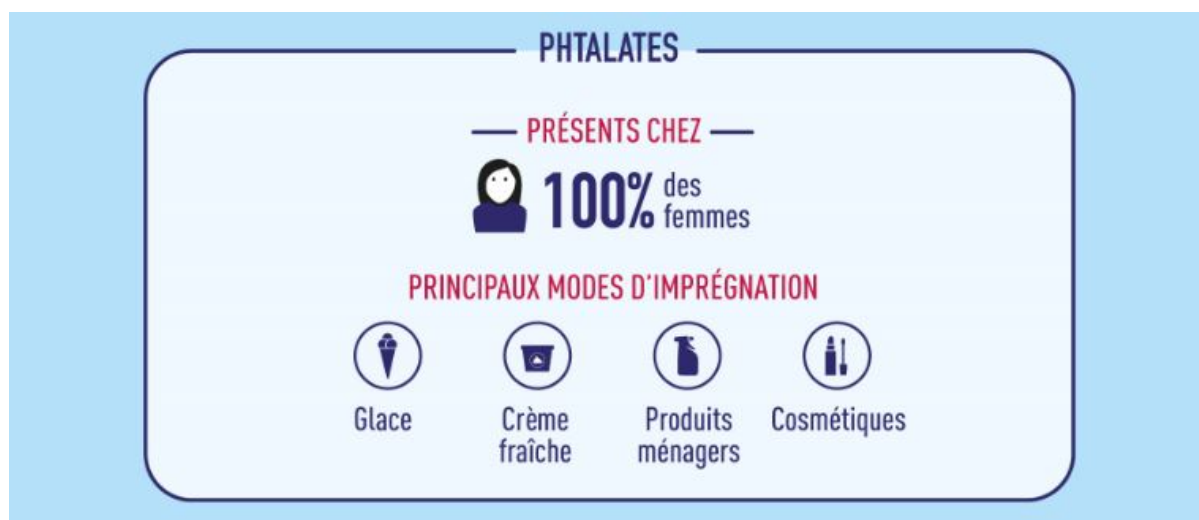


L'imprégnation par le BPA a été mesurée par dosage urinaire chez 1 764 femmes enceintes. Le BPA libre a été quantifié dans seulement 33 % des échantillons urinaires, tandis que le BPA total était quantifié dans 74 % des échantillons analysés. La moyenne géométrique pondérée des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par le BPA total est égale à 0,69 µg/L (0,87 µg/g créatinine) et le P95 est égal à 5,28 µg/L (6,03 µg/g de créatinine).

Les résultats du volet périnatal du programme national de biosurveillance montrent que l'imprégnation des femmes enceintes par le BPA augmente avec la consommation d'aliments susceptibles d'avoir été en contact avec des matières plastiques ou des résines contenant du BPA (aliments pré-emballés dans du plastique ou en boîtes de conserve, vin, eau en bouteille ou en bonbonne). Elle augmente également avec la présence de linoléum au domicile et l'utilisation prolongée de la télévision. Ces deux variables suggèrent l'existence d'une exposition au BPA par l'inhalation de BPA potentiellement volatilisé dans l'air intérieur à partir des équipements et matériaux présents dans le logement, voire l'ingestion de poussières

contaminées. Néanmoins, en l'absence de mesures de concentrations en BPA dans l'air intérieur et les poussières des logements des participantes à la cohorte Elfe, il n'est pas possible de porter un jugement sur la relation de causalité entre les expositions domestiques identifiées et l'imprégnation par le BPA. Les résultats montrent que le fait d'accoucher par césarienne est associé à des niveaux d'imprégnation par le BPA plus élevés qui pourraient en partie être liés à une exposition récente et ponctuelle au BPA contenu dans le matériel médical utilisé lors de ce type d'accouchement (perfusion, sonde urinaire, etc.).

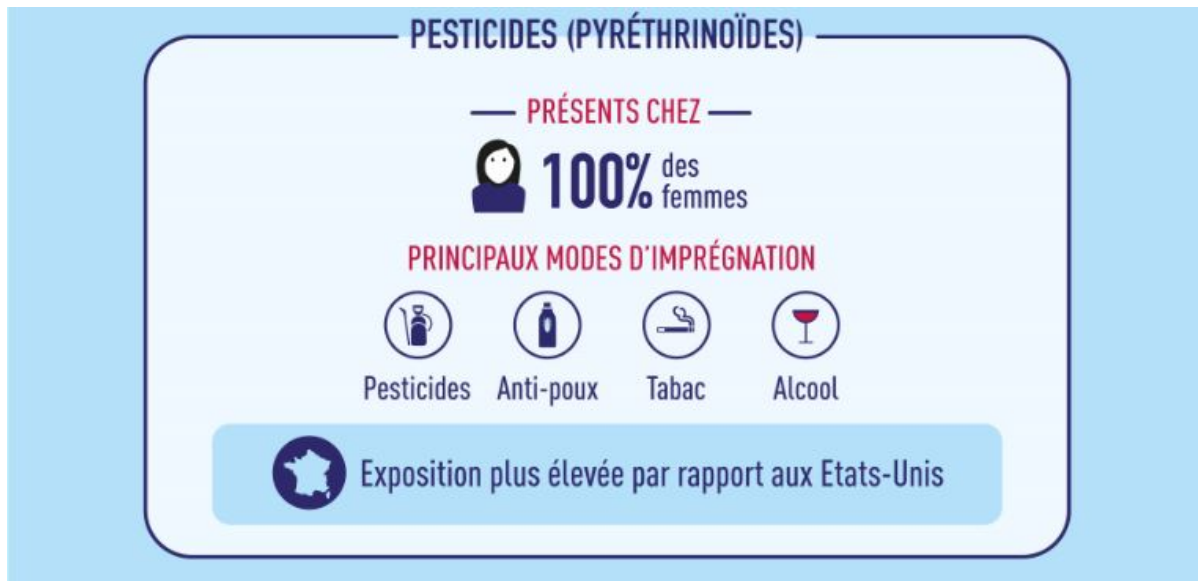
- **Phtalates**



L'imprégnation par les phtalates a été mesurée par dosage urinaire chez 989 femmes enceintes. 99,6 % d'entre elles présentaient des niveaux de concentrations quantifiables pour au moins un métabolite de phtalate. Ce résultat démontre que, malgré les restrictions d'usages de certains phtalates (DEHP), ceux-ci sont omniprésents dans l'environnement et les produits de consommation courante. La concentration moyenne pondérée (moyenne géométrique) de la somme des métabolites du DEHP est égale à 7,4 µg/L (10,0 µg/g créatinine) et le P95 est égal à 177,1 µg/L (152,3 µg/g de créatinine). La moyenne pondérée de la somme des métabolites du DINP est de 11,0 µg/L (15,0 µg/g créatinine) et le P95 est égal à 276,9 µg/L (226,4 µg/g de créatinine). Les concentrations les plus élevées ont été mesurées pour le métabolite du DEP (phtalate utilisé dans les cosmétiques et produits d'hygiène) ; la concentration moyenne pondérée étant égale à 35,4 µg/L (48,4 µg/g créatinine). A l'exception des métabolites du DINP, les niveaux d'imprégnation observés dans cette étude sont généralement plus faibles que ceux mesurés dans les études antérieures françaises et étrangères [5; 10-17]. Bien que cette diminution puisse être liée à des différences méthodologiques entre les études (évolution de la méthode de dosage, mode de recueil des prélèvements urinaires, population d'étude, etc.), ce constat est en faveur d'une tendance à la réduction de l'exposition à certains phtalates, constatée en Allemagne et aux États-Unis depuis les années 2000 [18; 19].

Les résultats du volet périnatal du programme national de biosurveillance montrent que l'imprégnation des femmes enceintes par les phtalates augmente avec la consommation d'aliments riches en matières grasses susceptibles d'avoir été en contact avec des matériaux contenant des phtalates (crème fraîche, glaces, entremets, etc.). Elle augmente également avec l'utilisation de produits d'hygiène (cosmétiques, soins pour les cheveux et produits ménagers) et de peinture pendant la grossesse. Ces résultats sont cohérents avec les usages et les sources d'exposition connus des phtalates.

- Pesticides



L'imprégnation par certains herbicides (l'atrazine et le glyphosate), insecticides et antiparasitaires (propraxur, pesticides organophosphorés, chlorophénols et pyréthriinoïdes) a été mesurée par dosage urinaire chez près de 1 077 femmes enceintes. Dans cette étude, les herbicides (atrazine et ses métabolites, glyphosate et son métabolite AMPA) ont été quantifiés dans moins de 1 % des échantillons urinaires analysés. Environ une femme enceinte sur cinq présente un niveau quantifiable de propraxur ou de son métabolite, le 2-isopropoxyphénol (2-IPP). Près d'une femme enceinte sur dix présente un niveau quantifiable pour au moins un biomarqueur de chlorophénols. Une mère sur deux présente un niveau quantifiable pour au moins un métabolite de pesticides organophosphorés, mais les taux de quantification pour chaque biomarqueur sont faibles (compris entre 0% et 28%). Le diméthyle phosphate (DMP) présente les plus fortes concentrations parmi l'ensemble des métabolites mesurés. Les métabolites de pyréthriinoïdes ont été mesurés à des concentrations quantifiables chez l'ensemble des femmes enceintes ayant fait l'objet d'un dosage, hormis le 4-F-3-PBA. La concentration moyenne pondérée totale, correspondant à la somme des métabolites de pyréthriinoïdes, est égale à 1,18 µg/L (1,65 µg/g créatinine) et le P95 est de 6,20 µg/L (6,89 µg/g créatinine).

Les concentrations urinaires de pesticides mesurées dans le volet périnatal du programme national de biosurveillance sont généralement inférieures à celles mesurées dans les études antérieures menées en France et à l'étranger auprès de femmes enceintes [15-17; 20-23]. La comparaison des niveaux moyens d'imprégnation doit toutefois tenir compte des différences méthodologiques entre les études : recueil des urines (premières urines du matin ou prélèvement ponctuel) et méthodes de dosage (méthode de déconjugaison, performances analytiques, etc.). Les faibles niveaux observés pour l'atrazine et ses métabolites semblent cohérents avec la diminution de l'exposition à l'atrazine suite à son interdiction en 2003. De même, les faibles niveaux d'imprégnation par les dialkylphosphates pourraient s'expliquer par la récente réduction des usages des pesticides organophosphorés, progressivement substitués par les pyréthriinoïdes. Les résultats de cette étude montrent que comparativement aux États-Unis, il semble exister une sur-imprégnation des femmes enceintes par les pyréthriinoïdes en France [20]. Une sur-imprégnation de la population générale française avait également été mise en évidence en 2007, dans l'étude ENNS [24]. Une des hypothèses avancée pour expliquer cet écart pourrait être l'utilisation importante de pesticides au domicile, en particulier d'insecticides [25].

Dans le volet périnatal du programme national de biosurveillance, l'imprégnation des femmes enceintes par les pyréthriinoïdes (seule famille de pesticides fréquemment retrouvée) augmente avec les usages domestiques de pesticides (insecticides, anti-poux et anti-puces), la consommation de tabac, d'alcool et de poissons. L'analyse des déterminants suggère également que la présence de certaines cultures agricoles à proximité du lieu de résidence est associée à une augmentation des niveaux d'imprégnation. En l'absence de mesures de concentration en pesticides dans l'air (intérieur ou extérieur) et dans les poussières au domicile, il n'est cependant pas possible de porter un jugement sur la causalité de cette association. Ce résultat nécessite donc d'être confirmé par des études complémentaires.

- **Dioxines, furanes, PCB**

Les dioxines, furanes et PCB ont été mesurés par dosage dans le sérum chez 208 femmes enceintes. La totalité d'entre elles présentait un niveau de concentration quantifiable pour au moins une de ces substances. La concentration sérique moyenne totale de dioxines, furanes et PCB dioxin-like est de 9,1 ng/g de lipides (7,4 pg-TEQ₂₀₀₅/g lip) (résultats non pondérés). Aucune des femmes enceintes de l'étude ne dépasse le seuil sanitaire critique de 50 pg-TEQ₉₈/g lipides, développé en 2006 par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), au-delà duquel il existe un risque d'effets neurotoxiques, immunotoxiques et reprotoxiques lors d'une exposition prénatale [26]. Les niveaux d'imprégnation mesurés dans cette étude sont inférieurs à ceux observés précédemment en France chez les femmes enceintes ou allaitantes [15; 27] et les femmes non enceintes [28]. Bien que ces résultats ne soient pas représentatifs, ils semblent s'inscrire dans la tendance à la diminution de l'imprégnation constatée depuis la mise en place de normes d'émission strictes [29].

La moyenne géométrique de la concentration sérique de PCB totaux⁴ est de 82,5 ng/g de lipides (810,8 ng/L) (résultats non pondérés). Aucune des femmes enceintes ne dépasse le seuil sanitaire critique de 700 ng/g lipides, développé par l'Anses en 2011 pour les femmes enceintes, au-dessus duquel il existe un risque d'effet néfaste sur le développement neurologique et psychomoteur de l'enfant à naître [30]. Les niveaux d'imprégnation mesurés dans cette étude sont inférieurs à ceux mesurés en France chez les femmes enceintes [31], allaitantes [15] et non enceintes [24; 32]. Ils sont en revanche supérieurs à ceux mesurés aux États-Unis [23; 33; 34]. Cette différence, déjà mise en évidence dans l'étude ENNS, pourrait s'expliquer par des réglementations différentes entre ces pays. L'analyse de la portée de cette observation doit tenir compte des différences méthodologiques entre les études (dosage, population d'étude, expression des résultats, etc.), du faible effectif et de la non-représentativité des résultats produits dans le volet périnatal du programme national de biosurveillance.

- **Retardateurs de flamme bromés**

Les retardateurs de flamme étudiés dans le volet périnatal du programme national de biosurveillance sont les polybromodiphényl éthers (PBDE), le 1,2,5,6,9,10 hexabromocyclododécane (HBCD) et les polybromobiphényles (PBB). L'imprégnation par ces polluants a été mesurée par dosage dans le sérum chez 277 femmes enceintes. La quasi-totalité des femmes enceintes ayant fait l'objet d'un dosage était exposée à au moins un retardateur de flamme à un niveau de concentration quantifiable. La moyenne géométrique de la concentration sérique totale des PBDE est égale à 2,8 ng/g de lipides (27,2 ng/L) (résultats non pondéré). La concentration moyenne la plus élevée est observée pour le BDE 209 (1,5 ng/g de lipides) ; ce biomarqueur contribue à plus de 50 % du niveau d'imprégnation total par les PBDE. Les concentrations sériques moyennes en hexa-BB 153 et HBCD n'ont pas pu être calculées, du fait de taux de censure élevés (pourcentage de quantification inférieur à 60 %). Les niveaux d'imprégnation mesurés dans cette étude sont du même ordre de grandeur

⁴ Somme des PCB 138, PCB 153 et PCB180 multiplié par 1,7

que ceux observés dans les études antérieures conduites en France et à l'étranger [35-37], à l'exception des États-Unis et du Canada [38-42]. Les concentrations en PBDE mesurées chez les femmes enceintes en 2011 sont en effet dix fois plus faibles que celles retrouvées dans ces deux pays ; ceci pourrait s'expliquer par une utilisation plus abondante des retardateurs de flamme bromés outre-Atlantique, du fait de politiques de sécurité incendie différentes. L'interprétation de cette différence doit cependant tenir compte des différences méthodologiques entre les études et de la non-représentativité des résultats produits dans le volet périnatal du programme national de biosurveillance.

- **Composés perfluorés**

Les composés perfluorés ont été mesurés par dosage dans le sérum chez 277 femmes enceintes. Chez toutes ces femmes, au moins un composé était présent à un niveau de concentration quantifiable. La concentration moyenne pour l'ensemble de ces composés est égale à 7,7 µg/L (0,8 µg/g de lipides) (résultats non pondérés). Parmi les 17 composés perfluorés étudiés, le PFOS, le PFOA, le PFHxS, le PFNA et le PFDA présentent à la fois les taux de quantification et les niveaux de concentration les plus élevés ; ils contribuent à eux seuls à près de 80 % de l'imprégnation totale par les composés perfluorés. Les niveaux d'imprégnation observés dans cette étude sont cohérents avec ceux observés dans les études similaires conduites en France et à l'étranger [39; 43-47].

3.1.2 Métaux et métalloïdes

- **Aluminium**

En raison d'une possible contamination externe des échantillons d'urine par l'aluminium, imputable au caractère ubiquitaire de ce polluant, aucun résultat n'a été produit pour ce composé. L'étude de l'exposition à ce métal nécessiterait la mise en place d'études spécifiques.

- **Antimoine**

L'imprégnation par l'antimoine a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes. L'antimoine a été quantifié dans 70 % des échantillons d'urine analysés. La concentration urinaire moyenne pondérée (moyenne géométrique) d'antimoine mesurée dans cette étude est égale à 0,04 µg/L (0,06 µg/g de créatinine) et le P95 est égal à 0,19 µg/L (0,22 µg/g de créatinine). Ce niveau est proche de ceux observés dans les études antérieures conduites en France et à l'étranger auprès des femmes enceintes [48; 49] et des femmes adultes de la population générale [50-53]. Les résultats du volet périnatal montrent que l'imprégnation des femmes enceintes par l'antimoine augmente avec la consommation de tabac et la consommation d'eau embouteillée. Ces associations sont cohérentes avec les sources d'exposition connues de l'antimoine.

- **Arsenic total**

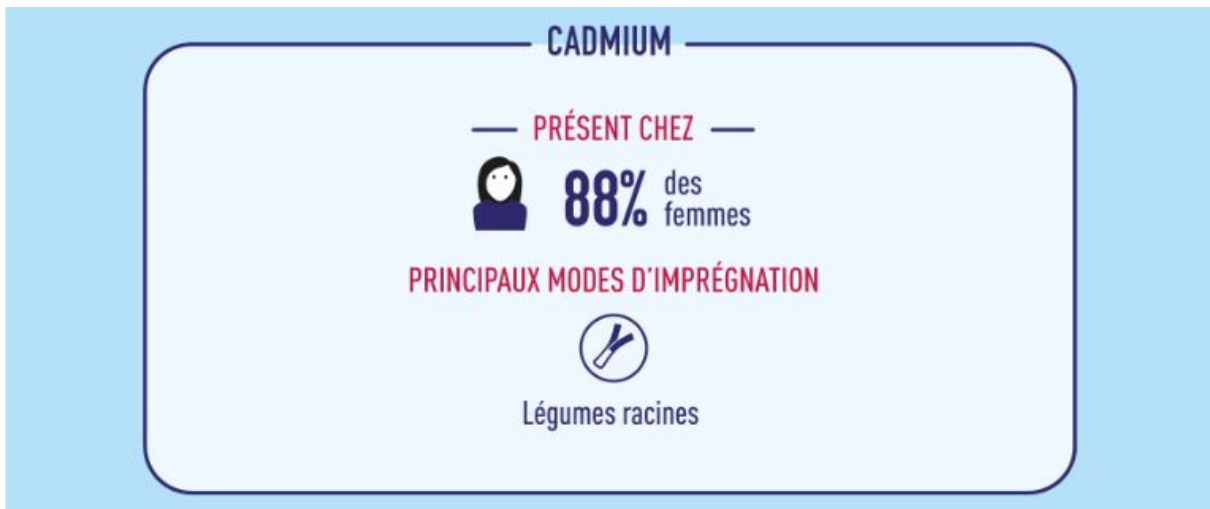


L'imprégnation par l'arsenic total a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes. L'arsenic total a été quantifié dans la totalité des échantillons d'urine analysés, confirmant ainsi l'omniprésence de cette substance dans l'environnement. La concentration urinaire moyenne pondérée (moyenne géométrique) d'arsenic total est égale à 11,04 µg/L (15,05 µg/g de créatinine) et le P95 est de 59,4 µg/L (75,94 µg/g de créatinine). Ce niveau est comparable à ceux observés dans les études antérieures conduites en France et à l'étranger (Europe et Australie) auprès de la population des femmes enceintes [48; 54] et de la population générale adulte (hommes et femmes confondus) [51; 52]. Les niveaux mesurés dans le volet périnatal sont en revanche supérieurs à ceux observés aux États-Unis et au Canada au sein de la population générale adulte [50; 53]. La concentration urinaire d'arsenic total plus élevée dans la population française qu'aux États-Unis avait déjà été mise en évidence dans l'étude ENNS. Cet écart pourrait s'expliquer par une consommation plus élevée de produits de la mer (source d'exposition connue à l'arsenic) en France qu'aux États-Unis (<http://faostat.fao.org>).

En cohérence avec la littérature, les concentrations urinaires en arsenic des femmes enceintes incluses dans le volet périnatal augmentent avec la consommation de produits de la mer (poissons, coquillages et crustacés).

Il est à noter que seul l'arsenic total urinaire a été mesuré dans cette étude puisqu'il n'était pas possible de recommander aux femmes enceintes de ne pas consommer de produits de la mer au moins 72 h avant le prélèvement (le prélèvement ayant lieu à l'arrivée à la maternité). Les teneurs en arsenic total mesurées dans les urines sont le reflet d'une exposition récente (au cours des derniers jours) à l'arsenic sous les formes organiques et inorganiques. Toutefois, l'arsenic total manque de spécificité ; l'exposition à l'arsenic étant mieux caractériser par la somme de l'arsenic inorganique, MMA et DMA.

- **Cadmium**



L'imprégnation par le cadmium a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes. Le cadmium a été quantifié dans 88 % des échantillons d'urine analysés. La concentration urinaire moyenne pondérée (moyenne géométrique) de cadmium est égale à 0,12 µg/L (0,17 µg/g de créatinine) et le P95 est de 0,49 µg/L (0,44 µg/g de créatinine). Les niveaux d'imprégnation augmentent avec l'âge de la femme enceinte : la moyenne est de 0,09 µg/L chez les femmes de moins de 24 ans et de 0,14 µg/L chez les femmes de plus de 35 ans. Ils sont du même ordre de grandeur que ceux observés chez les femmes enceintes aux États-Unis entre 2003 et 2010 [49]. La comparaison des résultats du volet périnatal du programme national de biosurveillance avec ceux des études antérieures conduites en population générale est limitée compte tenu de l'effet potentiel de la grossesse sur l'excrétion urinaire du cadmium (la littérature étant contradictoire à ce sujet) [48; 55].

Conformément à la littérature, la cadmiurie des femmes enceintes incluses dans le volet périnatal augmente avec l'âge des mères et diminue avec l'IMC et le niveau d'étude. Les niveaux d'imprégnation ont également tendance à augmenter avec la consommation de légumes racines (poireau, carotte, oignon, etc.). En revanche, il n'a pas été observé d'effets des autres déterminants alimentaires établis dans la littérature (pomme de terre, poisson, etc.).

- **Césium**

L'imprégnation par le césium a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes. Le césium a été quantifié dans la totalité des échantillons d'urine analysés. La concentration urinaire moyenne pondérée (moyenne géométrique) de césium est égale à 4,93 µg/L (6,72 µg/g de créatinine) et le P95 est de 14,96 µg/L (14,62 µg/g de créatinine). Ces concentrations sont similaires à celles observées à l'étranger chez les femmes enceintes [48; 49].

En raison du manque d'informations relatives aux potentielles sources d'exposition au césium en population générale, en particulier liées à l'alimentation, il n'a pas été possible de rechercher les déterminants des niveaux d'imprégnation par le césium chez les femmes enceintes.

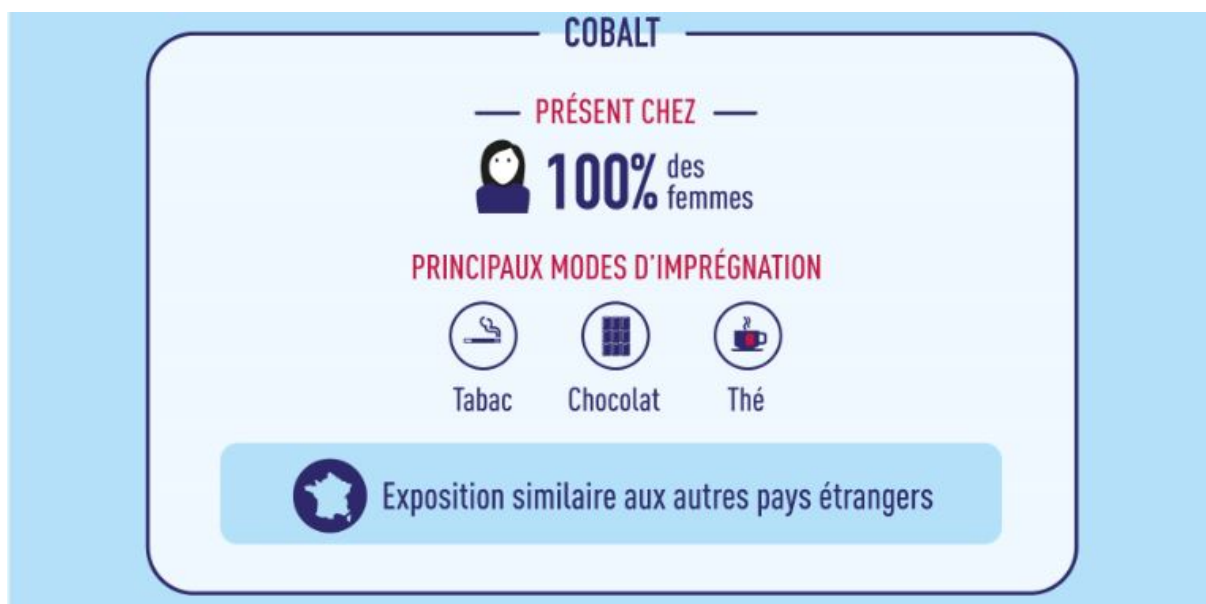
- **Chrome**

L'imprégnation par le chrome a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes. Le chrome a été quantifié dans 96 % des échantillons d'urine analysés. La concentration urinaire moyenne pondérée (moyenne géométrique) de chrome est égale à 0,30 µg/L

(0,41 µg/g de créatinine) et le P95 est de 1,74 µg/L (2,71 µg/g de créatinine). Ces niveaux sont proches de ceux mesurés dans la seule étude disponible menée auprès de femmes enceintes australiennes [54]. En revanche, ces concentrations sont supérieures à celles observées en population générale [51; 52; 56]. Cet écart pourrait s'expliquer par certaines modifications métaboliques au cours de la grossesse, susceptibles de conduire à une augmentation de l'excrétion urinaire de chrome chez les femmes enceintes [57].

La recherche des déterminants de l'imprégnation par le chrome n'a pas mis en évidence d'association avec les variables étudiées (consommation de poissons, de céréales, de légumes, de produits laitiers, d'alcool, etc.).

- **Cobalt**



L'imprégnation par le cobalt a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes. Le cobalt a été quantifié dans la totalité des échantillons d'urine analysés, suggérant l'omniprésence de cette substance dans l'environnement. La concentration urinaire moyenne pondérée (moyenne géométrique) de cobalt est égale à 0,85 µg/L (1,16 µg/g de créatinine) et le P95 est égal à 3,11 µg/L (3,34 µg/g de créatinine). Dans cette étude, les niveaux d'imprégnation ont tendance à diminuer avec l'âge de la femme : la moyenne étant égale à 0,94 µg/L chez les femmes de moins de 24 ans et égale à 0,63 µg/L chez celles de plus de 35 ans. Les concentrations urinaires de cobalt mesurées dans cette étude sont similaires à celles observées à l'étranger chez les femmes enceintes en fin de grossesse [48; 49; 54]. Elles sont en revanche très supérieures à celles mesurées, notamment en France, chez les femmes adultes de la population générale [51]. Cette augmentation des concentrations urinaires de cobalt chez les femmes enceintes a déjà été observée dans des études antérieures et pourrait s'expliquer par certaines modifications métaboliques telles que le déficit en fer chez les femmes enceintes [58; 59].

L'imprégnation par le cobalt augmente avec la consommation de tabac, de produits chocolatés et de thé. Elle diminue avec l'âge et la consommation de poisson. Une corrélation avec le bilan martial pourrait expliquer certaines de ces associations (thé, poisson) [10-12], néanmoins en l'absence d'information sur le bilan martial des femmes enceintes dans le cadre de la cohorte Elfe, il n'est pas possible d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

- Étain



L'imprégnation par l'étain a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes. L'étain a été quantifié dans 91 % des échantillons d'urine analysés. La concentration urinaire moyenne pondérée (moyenne géométrique) en étain est égale à 0,29 µg/L (0,39 µg/g de créatinine) et le P95 est de 2,82 µg/L (2,72 µg/g de créatinine). Ces niveaux sont proches de ceux observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes [54] et chez les femmes adultes de la population générale [50; 51]. Cette analyse doit néanmoins tenir compte du faible nombre d'études disponibles pour la comparaison avec les résultats de cette étude.

L'imprégnation par l'étain semble augmenter avec la consommation d'eau du robinet, ce qui pourrait s'expliquer par la présence d'étain dans certains matériaux entrant en contact avec l'eau destinée à la consommation humaine. En l'absence de mesures de concentration en étain dans l'eau du robinet chez les femmes enceintes incluses dans le volet périnatal, il n'est cependant pas possible de porter un jugement sur la relation de causalité entre la consommation d'eau du robinet et l'imprégnation par l'étain. Aucune autre association n'a été mise en évidence dans le volet périnatal du programme national de biosurveillance.

- **Mercure**



L'imprégnation par le mercure a été mesurée par dosage dans les cheveux maternels chez 1 799 femmes enceintes. Le mercure a été quantifié dans 91 % des échantillons de cheveux analysés. La concentration capillaire moyenne pondérée (moyenne géométrique) de mercure mesurée dans cette étude est égale à 0,40 µg/g de cheveux et le P95 est égal à 1,39 µg/g de cheveux. Moins de 1 % des femmes enceintes incluses dans l'étude avaient une concentration capillaire de mercure dépassant le seuil de 2,5 µg/g de cheveux établi par le JECFA pour les femmes enceintes, au-delà duquel il existe un risque accru d'effets défavorables pour la santé. Comparativement aux études antérieures conduites chez les femmes enceintes ou en âges de procréer, l'imprégnation par le mercure est en légère baisse, en 2011, en France [31; 60-62]. Les concentrations capillaires moyennes de mercure restent néanmoins supérieures à celles mesurées sur la même période en Europe [63], en particulier en Europe centrale et de l'Est, et aux États-Unis [64]. Cet écart, déjà observé en 2007 dans l'étude ENNS [51] pourrait s'expliquer par la consommation de produits de la mer (source d'exposition connue au mercure), plus élevée en France que dans la plupart des autres pays d'Europe et aux États-Unis (<http://faostat.fao.org>).

En cohérence avec la littérature, le principal contributeur de l'exposition des femmes enceintes françaises au mercure organique, principale forme du mercure mesurée dans les cheveux, est la consommation de produits de la mer. Ainsi, dans le volet périnatal, la consommation de poissons, de coquillages et crustacés, ainsi que le fait que la mère soit née en France plutôt que dans un autre pays de l'UE sont associés à des concentrations capillaires de mercure plus élevées.

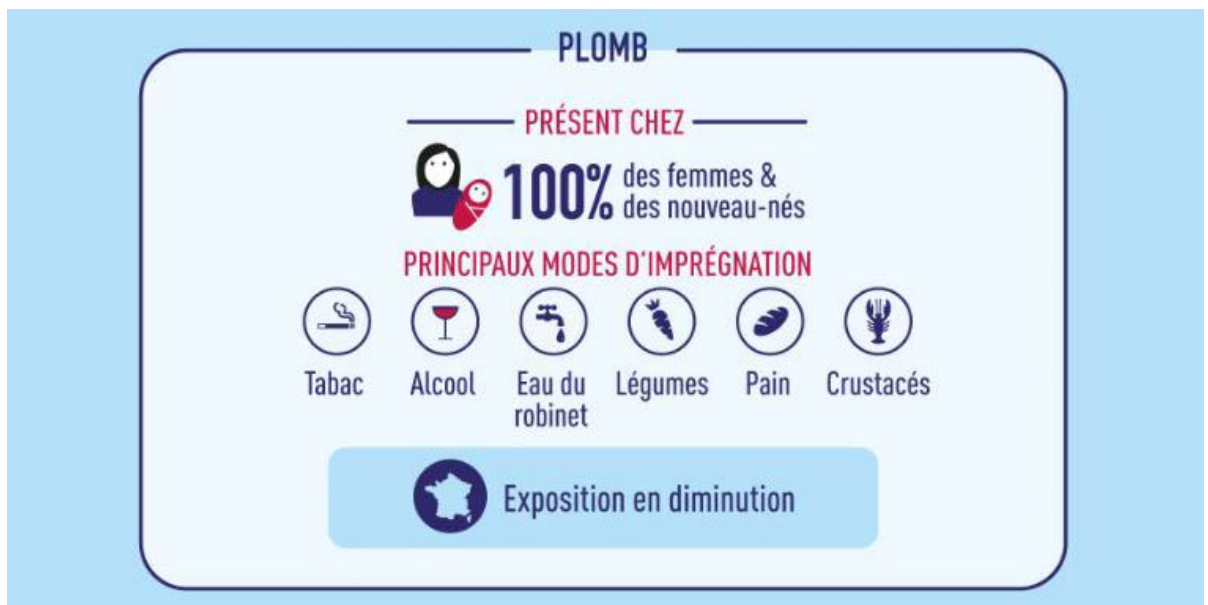
- **Nickel**



L'imprégnation par le nickel a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes. Le nickel a été quantifié dans 99 % des échantillons d'urine analysés. La concentration urinaire moyenne pondérée (moyenne géométrique) de nickel mesurée dans cette étude est égale à 1,38 µg/L (1,89 µg/g de créatinine) et le P95 est de 4,96 µg/L (5,54 µg/g de créatinine). Ces niveaux sont proches de ceux observés en France et à l'étranger chez les femmes enceintes [48; 54] ou chez les femmes adultes de la population générale [51; 53], voire légèrement inférieurs.

Dans cette étude, l'imprégnation par le nickel augmente avec la consommation de tabac et de thé. Une corrélation avec le bilan martial pourrait potentiellement expliquer l'association observée avec la consommation de thé, néanmoins en l'absence d'information sur le bilan martial des femmes enceintes dans le cadre de la cohorte Elfe il n'est pas possible d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

- **Plomb**



L'imprégnation des femmes enceintes et de leurs enfants exposés *in utero* par le plomb a été mesurée par dosage dans le sang du cordon chez 1 968 femmes enceintes. Le plomb a été quantifié dans la quasi-totalité des échantillons de sang du cordon analysés. La plombémie moyenne pondérée (moyenne géométrique) mesurée dans le sang du cordon est égale à 8,30 µg/L et le P95 est de 24,3 µg/L. Les niveaux d'imprégnation augmentent avec l'âge de la femme enceinte : la moyenne étant égale à 6,99 µg/L chez les femmes de moins de 24 ans et de 9,55 µg/L chez celles de plus de 35 ans. Moins de 1 % des femmes incluses dans le volet périnatal et de leur enfant exposé *in utero* ont une plombémie dépassant le seuil de 50 µg/L de déclaration du saturnisme infantile, en France [65]. Les résultats de l'étude montrent une diminution de l'exposition des femmes enceintes françaises au plomb, comparativement aux études antérieures conduites en France chez les femmes enceintes [15; 66-68]. Les niveaux de plombémie mesurés dans le sang du cordon s'inscrivent ainsi dans la tendance à la baisse de l'imprégnation saturnine, constatée en France et en Europe depuis les années 1990, suite notamment à l'interdiction de l'essence plombée [69].

En cohérence avec la littérature, les déterminants de l'imprégnation par le plomb identifiés dans le volet périnatal sont multiples et démontrent l'existence de plusieurs sources d'exposition concomitantes au plomb : consommation de tabac, d'alcool, d'eau du robinet, de pain, de légumes, de coquillages et crustacés. Le pays de naissance de la mère est également lié au niveau d'imprégnation : les femmes nées dans un pays à fort usage de plomb⁵ présentant des concentrations en plomb dans le sang du cordon plus élevées. La recherche des déterminants a également mis en évidence une diminution des plombémies liée à la consommation de produits laitiers pendant la grossesse.

- **Uranium**

L'imprégnation par l'uranium a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes. L'uranium a été quantifié dans seulement 28 % des échantillons d'urine analysés. En raison du faible taux de quantification de l'uranium dans les échantillons urinaires, la concentration moyenne pondérée (moyenne géométrique) n'a pas pu être estimée. Le 95^e percentile de la distribution est égal à 20,8 µg/L (29,5 µg/g de créatinine). Malgré ce taux de censure important, ces niveaux semblent du même ordre de grandeur que ceux observés en France et à l'étranger chez les femmes adultes [50; 51; 53].

En raison du faible taux de quantification de l'uranium, les déterminants des niveaux d'imprégnation n'ont pas été recherchés dans le volet périnatal du programme national de biosurveillance.

- **Vanadium**

L'imprégnation par le vanadium a été mesurée par dosage urinaire chez 990 femmes enceintes. Le vanadium a été quantifié dans 96 % des échantillons d'urine analysés. La concentration urinaire moyenne pondérée (moyenne géométrique) de vanadium est égale à 0,28 µg/L (0,38 µg/g de créatinine) et le P95 est de 1,41 µg/L (1,82 µg/g de créatinine). Les niveaux d'imprégnation par le vanadium mesurés dans cette étude sont inférieurs à ceux observés précédemment en France au sein de la population générale dans l'étude ENNS [51] mais supérieurs à ceux observés en Belgique [52]. Compte-tenu du nombre très limité d'études disponibles, il n'est pas possible d'objectiver et expliquer ces écarts.

L'imprégnation par le vanadium augmente avec la consommation de tabac et d'eau en bouteille ; sources d'exposition connues au vanadium.

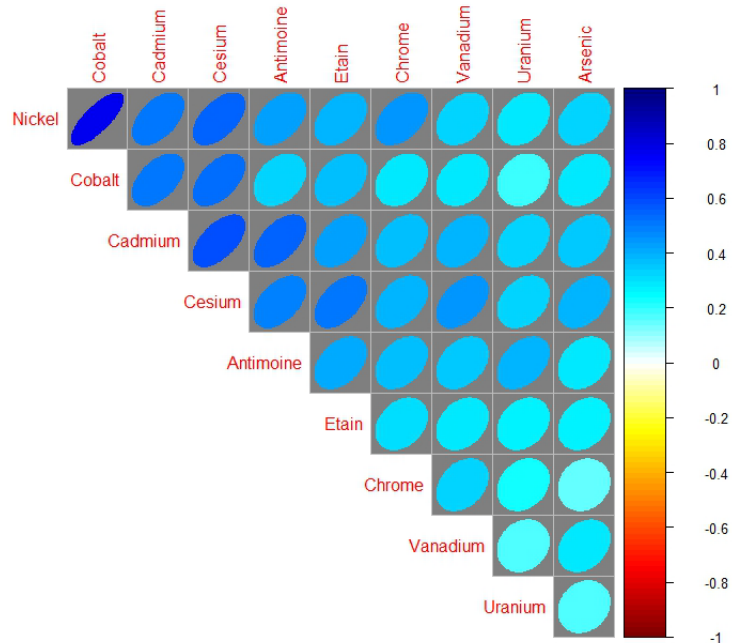
⁵ Algérie, Maroc, Libye, Mauritanie, Tunisie, Égypte, Soudan, Niger, Tchad, Chine, Arabie Saoudite, Koweït, Iran, Israël, Afghanistan, Liban, Turquie, Syrie, Jordanie, Iraq, Oman, Bahrein, Yémen, Émirats Arabes Unis, Inde, Bangladesh, Sri Lanka, Pakistan, Mexique.

3.2 Corrélations des concentrations par famille de substances

Les corrélations entre les concentrations biologiques au sein d'une même famille de substances ont été décrites respectivement pour les métaux urinaires, les phtalates et le BPA, et les pesticides (ceux présentant un taux de quantification >1%). Pour cela, les coefficients de corrélation entre les concentrations urinaires mesurées chez un même sujet (corrélations de Spearman) ont été calculés (Figures 1, 2, 3). Dans les figures présentées ci-dessous, la couleur représente l'intensité de la corrélation linéaire et la forme en ellipse est inversement proportionnelle à l'incertitude entourant cette corrélation.

I Figure 1 I

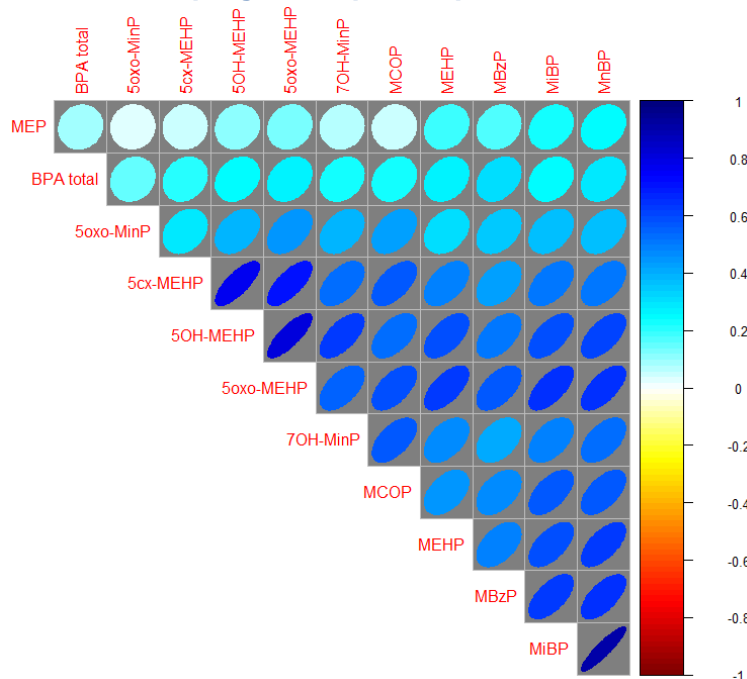
Corrélation des niveaux d'imprégnation par les métaux mesurés dans les urines



Les concentrations urinaires du nickel, du cobalt, du cadmium et du césium sont linéairement corrélées entre elles, en particulier pour le nickel et le cobalt (taux de corrélation de près 100 %). En revanche, les concentrations urinaires des autres métaux sont peu corrélées, en particulier pour l'uranium et l'arsenic. Cette absence de corrélation pourrait s'expliquer d'une part, par le faible taux de quantification de l'uranium et d'autre part, par le mode d'exposition spécifique à l'arsenic *via* la consommation de produits de la mer.

I Figure 2 I

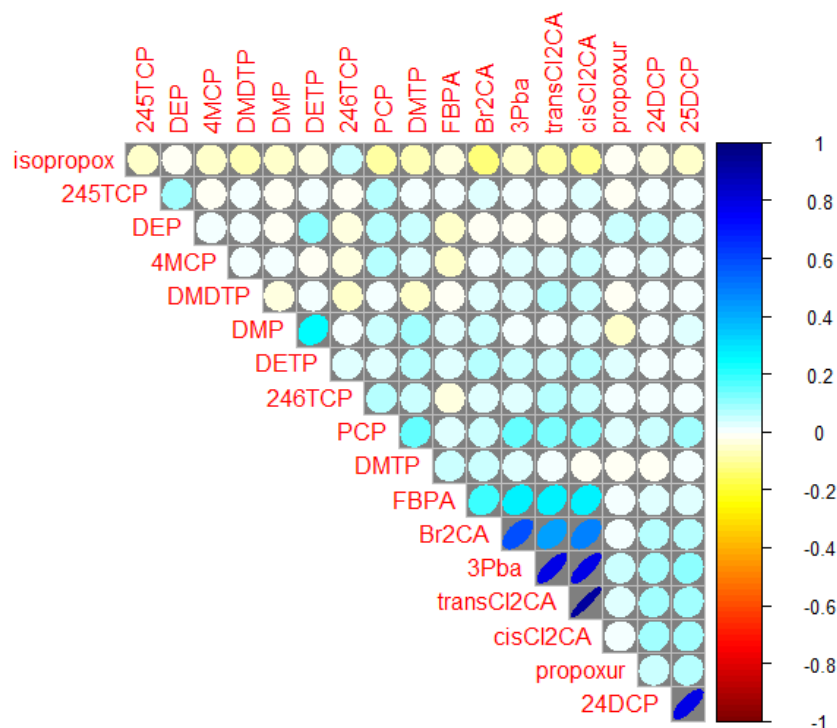
Corrélation des niveaux d'imprégnation par les phtalates et le BPA



Généralement, les concentrations urinaires des métabolites de phtalates sont linéairement corrélées entre elles, en particulier pour les métabolites d'un même composé parent (les métabolites du DEHP par exemple). Les monoesters oxydés du DEHP (MEOHP/5oxo-MEHP, MEHHP/5OH-MEHP et MCPHP/5cx-MEPP) sont davantage corrélés qu'avec le monoester simple, le MEHP. En outre, les concentrations urinaires des MiBP et MnBP, métabolites du DiBP et du DnBP, présentent également un taux de corrélation élevé (près de 100 %), ce qui est cohérent avec les applications et les propriétés chimiques communes de ces deux phtalates. En revanche, les concentrations urinaires de MEP et BPA total sont très faiblement corrélées avec celles des autres métabolites de phtalates. Cette absence de corrélation pourrait s'expliquer par des applications différentes du DEP (utilisé principalement dans les produits cosmétiques) et du BPA (utilisé dans certains plastiques) par rapport aux autres phtalates.

I Figure 3 I

Corrélation des niveaux d'imprégnation par les pesticides



Les niveaux d'imprégnation par les différentes familles de pesticides ne sont pas corrélés entre eux. Ceci pourrait s'expliquer par le faible taux de quantification de certains pesticides (propoxur, pesticides organochlorés et certains pesticides organophosphorés). En revanche, les niveaux d'imprégnation par les différents métabolites des pyréthriinoïdes sont linéairement corrélés entre eux. En particulier, le 3-PBA sont très corrélé avec les cis- et trans-DCCA (notés cis et trans-Cl₂CA dans la figure 3) (60 %) et avec le cis-DBCA (noté Br₂CA) (50 %). Ce constat pourrait s'expliquer par le fait que le 3-PBA est un métabolite non spécifique qui est commun à de nombreux pyréthriinoïdes. Ainsi le 3-PBA et le cis-DBCA sont des métabolites communs de la deltaméthrine. Le 3-PBA, les cis- et trans-DCCA sont quant à eux des métabolites communs de la cyperméthrine et de la perméthrine.

3.3 Limites de l'interprétation des résultats

La variabilité au cours de la journée des concentrations des indicateurs biologiques est susceptible de conduire à une erreur dans l'estimation individuelle de l'exposition chronique. Ceci est particulièrement le cas pour les polluants à demi-vie courte (quelques heures) tels que le BPA, les métabolites des phtalates, les chlorophénols, les métabolites des pesticides organophosphorés. Le risque d'erreur est accentué par le mode de recueil des échantillons d'urines dans la cohorte Elfe par prélèvement unique et ponctuel réalisé au moment de l'admission de la mère à la maternité.

L'interprétation des comparaisons entre les études doit tenir compte des facteurs pouvant modifier le niveau de biomarqueur indépendamment de toute exposition présente dans l'environnement : population d'étude (femmes enceintes *versus* femmes non enceintes), mode de recueil des échantillons biologiques (premières urines du matin *versus* prélèvement unique et ponctuel), méthodes de dosage (dosage des formes libres et/ou conjuguées, méthode de déconjugaison), etc. [70]. Ainsi, l'observation d'une baisse des niveaux d'imprégnation par un polluant par rapport aux études antérieures ne signifie pas nécessairement que l'exposition à ce polluant a diminué. Par ailleurs, la comparaison est parfois limitée par le nombre de données disponibles dans la littérature (vanadium, composés perfluorés).

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 dépendaient en outre :

- de la qualité des réponses aux questionnaires soumis aux participantes (données déclarées) ;
- de la disponibilité des informations permettant de renseigner les sources d'exposition potentielles (manque d'informations relatives aux expositions récentes) ;
- de la sélection des variables explicatives basée sur une identification *a priori* des sources d'exposition à partir des données de la littérature (manque d'exhaustivité éventuel pour les polluants pour lesquels les modes d'imprégnations sont peu connus).

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.

4. VALEURS DE RÉFÉRENCE D'EXPOSITION (VRE)

4.1 Objectifs des valeurs de référence d'exposition (VRE)

4.1.1 Définition de la VRE

Une valeur de référence d'exposition (VRE) s'entend comme une valeur qui renseigne sur la borne supérieure du niveau d'imprégnation d'une population à une substance donnée et à un moment donné [71]. Par construction, les VRE sont des valeurs purement statistiques dérivées à partir des données collectées au sein des enquêtes de biosurveillance. Les VRE ne portent en conséquence aucune information toxicologique et ne permettent pas d'évaluer le risque de survenue d'un effet sanitaire.

Chaque VRE est définie à partir d'une population enquêtée et appréciée pour son caractère représentatif d'une population cible. Elle est donc établie pour servir de référence seulement pour cette population cible, qui peut être soit la population nationale, soit un sous-groupe particulier de population, comme les femmes enceintes dans le cas du présent rapport.

De par sa construction, la VRE indique une limite relative entre le bruit de fond « courant » d'exposition à la substance considérée et la partie supérieure des niveaux d'exposition dans une même population. Elle représente ainsi une concentration biologique seuil au-delà de laquelle le niveau d'imprégnation de la population est jugé élevé par rapport au reste de la population. Généralement, c'est une borne supérieure des niveaux biologiques mesurés qui est choisi comme base de dérivation de la VRE, par exemple, un percentile élevé de la distribution tel le P90 ou le P95 [72; 73]. Ce principe repose sur l'hypothèse que dans un échantillon de population représentatif et non surexposé à la substance d'intérêt, une mince partie de l'échantillon présente des niveaux d'exposition *a priori* anormalement élevés, qu'il convient d'exclure pour déterminer le niveau caractérisant le bruit de fond de référence de l'exposition (VRE).

Le premier objectif de la production d'une VRE est de disposer d'une base d'interprétation des niveaux d'exposition qui pourraient être mesurés par ailleurs sur d'autres populations. Il s'agit par exemple de comparer les niveaux biologiques mesurés chez un individu ou un sous-groupe d'individus par rapport à ceux d'une population de référence, au travers de la VRE. En ce sens, la VRE présente l'avantage d'être une information synthétique par rapport à la distribution complète des niveaux d'exposition. Cette comparaison peut aboutir à l'identification d'individus surexposés par rapport à la population de référence, à l'étude des déterminants de cette surexposition et à la mise en œuvre de mesure de gestion visant à la réduire. Ainsi, l'élaboration de VRE est d'intérêt primordial pour Santé publique France car ces valeurs permettent d'apporter une réponse aux sollicitations des populations qui se considèrent surexposées à des substances chimiques dangereuses de par leur localisation géographique (proximité de sites industriels, sites agricoles, mines, etc.) ou par d'autres facteurs d'exposition. L'identification d'une surexposition caractérisée peut alors donner suite au déclenchement de mesures de gestion visant à réduire l'exposition.

La population de référence à partir de laquelle on établira une VRE doit donc être suffisamment large et choisie avec pertinence afin de permettre l'évaluation de l'effet de certains paramètres (âge, sexe, statut tabagique, etc...) et ne pas biaiser l'interprétation des comparaisons de population qui seront par la suite fondées sur l'utilisation de cette VRE [73].

Les VRE constituent également un outil utile à l'évaluation des politiques publiques visant à encadrer l'exposition des populations à des substances chimiques jugées préoccupantes pour

leur santé. A partir d'enquêtes de biosurveillance répétées à intervalles réguliers dans le temps, il est ainsi possible de tracer une évolution du bruit de fond d'exposition de la population et de mesurer l'effet des mesures de réduction de l'exposition ciblées sur la substance d'intérêt. La VRE a donc vocation à évoluer dans le temps et doit être mise à jour régulièrement [73]. En termes de gestion sanitaire, lorsque la volonté des décideurs est de réduire l'exposition à une substance considérée, soit sur la base d'éléments de preuves ou de suspicion de l'existence d'un effet sanitaire, soit sur la base du principe de précaution, la VRE peut servir de seuil d'action permettant de cibler la partie de la population la plus exposée pour une application des mesures de réduction de l'exposition [74]. Cela a par exemple été le cas pour l'exposition au plomb des enfants pour laquelle le Haut Comité de santé publique a produit un seuil d'action sanitaire élaboré à partir du 98^e percentile de la distribution des plombémies observées dans l'enquête Saturn-inf conduite en 2008-2009 [75]. Le respect de cette valeur au niveau de la population française vise à réduire l'exposition globale sans apporter de garantie sur l'absence de survenue d'un effet sanitaire à l'échelle individuelle.

Comme nous l'avons déjà mentionné plus haut, la VRE n'apporte pas d'information sur le niveau de risque sanitaire associé. En l'absence d'information toxicologique complémentaire, le risque sanitaire associé à la VRE ne peut pas être évalué. Dans ces conditions, les VRE n'ont pas vocation à caractériser un risque sanitaire mais seulement à décrire l'exposition humaine. Ainsi, la mesure d'un niveau biologique d'exposition inférieur à une VRE n'exclut pas l'existence d'un potentiel risque sanitaire, que ce soit pour un individu isolé, un sous-groupe d'individus ou même la population générale. Inversement, le dépassement de la VRE n'implique pas nécessairement l'existence d'un risque sanitaire. Le dépassement de la VRE doit attirer l'attention sur une surexposition particulière et déclencher une analyse permettant de comprendre les facteurs de cette exposition ainsi qu'un suivi particulier [76].

Une VRE ne peut cependant être utilisée pour juger des niveaux d'imprégnation d'une population que si cette dernière est comparable à la population incluse dans l'enquête de biosurveillance sur laquelle sa construction est basée. C'est pourquoi il est particulièrement utile de disposer de VRE applicables aux différentes catégories de population vulnérables, dont les femmes enceintes.

4.1.2 Des VRE spécifiques pour les femmes enceintes

La période foétale est une fenêtre de temps particulièrement à risque en ce qui concerne l'exposition aux substances chimiques du fœtus [23]. En effet, le développement foetal est susceptible d'être perturbé du fait de ces multi-expositions, ce qui peut avoir pour conséquence d'augmenter la probabilité de survenue d'effets sanitaires délétères tels qu'un développement neurocognitif inabouti, un fin prématurée de la grossesse ou encore la survenue de pathologies à plus longue échéance sur la descendance, voir sur la génération suivante.

Les modifications physiologique et métabolique majeures qui ont lieu au cours de la grossesse, en particulier l'augmentation de volume sanguin [77], l'augmentation de la filtration glomérulaire [78], la modification du bilan martial [79; 80] et du métabolisme du calcium [81] font que les femmes enceintes sont une population particulière difficilement comparable à la population générale pour ce qui concerne la biométrie [23]. En effet, ces changements sont susceptibles d'influencer les concentrations biologiques de certains biomarqueurs, tels que la plombémie, les concentrations urinaires en métaux (cobalt, cadmium, chrome, etc.) [57; 58], des métabolites des phtalates et du BPA [82]. De plus les modifications comportementales des femmes lors de leur grossesse par rapport aux femmes en âge de procréer font qu'il n'apparaît pas vraisemblable de compter sur les données de biosurveillance caractérisant ces dernières pour évaluer les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes et justifie l'existence d'un volet de biosurveillance spécifique pour les femmes enceintes [83]. Ce volet permet de

disposer d'informations sur leurs niveaux d'imprégnation aux substances chimiques et d'aboutir à la production de valeurs de références d'exposition spécifiques.

4.2 Méthode d'élaboration des VRE

La production de VRE figure parmi les objectifs fixés à Santé publique France dans le cadre du pilotage du programme national de biosurveillance. Ce choix est fondé sur l'utilité de ce type de valeurs dans les comparaisons des niveaux d'imprégnation des populations, que ce soit à des niveaux géographiques différents, ou à des époques différentes.

4.2.1 Contexte international

La revue de la littérature scientifique montre qu'il n'existe pas de consensus international sur le choix d'une méthode de production des VRE, ni même sur la nécessité de produire une VRE à partir des données de biosurveillance lorsque la distribution des niveaux d'exposition est disponible. Cependant, l'Allemagne, le Canada et la République Tchèque, qui disposent d'un programme structuré dans le domaine de la biosurveillance humaine en santé environnementale, ont fait le choix de suivre les recommandations de l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) et de l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) qui propose de définir l'intervalle de référence comme l'intervalle qui comprend les 95% de données centrales d'une distribution [84; 85]. Ces deux institutions sont reconnues dans leur domaine de compétence couvrant le champ de la qualité analytique des mesures de laboratoire et de l'interprétation des mesures biologiques. Dans l'hypothèse où l'on cherche uniquement à vérifier si une valeur observée excède une valeur de référence (test unilatéral), l'intervalle comprenant les 95% de valeurs de référence se trouve déplacé vers la gauche de la distribution et c'est alors le percentile 95 (P95) qu'il revient d'utiliser comme limite de référence.

En adaptant ces recommandations à la biosurveillance, la commission Allemande de biosurveillance qui est en charge de l'élaboration des VRE, a fait le choix d'utiliser le P95 de la distribution des concentrations d'un biomarqueur comme base de départ à l'élaboration de la VRE [71]. Le P95 est parfois arrondi au sein de son intervalle de confiance à 95 % pour rendre plus lisible la VRE. Généralement, les distributions sont issues de mesures réalisées dans l'urine ou le sang au cours des études nationales allemandes de biosurveillance (GerES), qui sont construites pour être représentatives de la population générale allemande. Ces VRE allemandes sont appelées RV_{95} (Reference Value 95). Si la nature et la quantité des données le permettent, les RV_{95} sont calculées pour différents sous-groupes de population, notamment lorsque la RV_{95} est amenée à varier selon des critères tels que l'âge ou le sexe.

Aux États-Unis, à partir des données collectées lors des enquêtes NHANES, le CDC établit la distribution des concentrations pour 219 biomarqueurs pour l'ensemble de la population des États-Unis, ainsi que pour plusieurs sous-groupes de population triés par âge, sexe et ethnicité. Le rapport sur l'exposition humaine aux substances chimiques de l'environnement ne contient pas de VRE à proprement parler [86] mais présente la moyenne géométrique et les percentiles 50, 75, 90 et 95 accompagné d'un intervalle de confiance à 95 %. Les niveaux d'imprégnation spécifiques aux femmes enceintes ont été publiés en 2011 [23]. Là aussi est fait le choix de ne pas présenter de VRE mais seulement la moyenne géométrique, la médiane et le P95, accompagné de l'intervalle de confiance à 95 %.

En Flandres, partie nord de la Belgique, les résultats des études de biosurveillance nationales présentent des valeurs de références d'exposition dont la construction ne s'inspire pas des recommandations de l'IUPAC. Deux types de VRE coexistent, à savoir la moyenne géométrique de la distribution et le percentile 90, accompagnés de l'intervalle de confiance à 95 %.

4.2.2 Méthode d'élaboration dans le cadre du programme national de biosurveillance

Dans un souci de permettre la comparaison internationale des VRE élaborées à partir des données issues du programme national de biosurveillance, il est pertinent de produire des valeurs de références qui soient construites de manière similaire aux valeurs allemandes, canadiennes et tchèques et donc de se fixer comme objectif de dériver les VRE françaises à partir des P95 (VRE₉₅) de chacune des distributions. Le fondement scientifique de cette décision s'appuie sur l'interprétation des recommandations de l'IUPAC et de l'IFCC et leur adaptation par la commission allemande de biosurveillance dans le domaine de la biosurveillance [71].

Les éléments de discussion du choix de retenir le P95 plutôt que le P90 comme base de dérivation de la VRE ont fait l'objet d'un rapport de Santé publique France actuellement en cours de publication [87]. Ce choix s'inscrit dans une démarche de santé publique échelonnée et priorisée visant à la réduction des niveaux d'exposition aux substances chimiques préoccupantes. Ce choix facilite la prise de décision en matière de gestion sanitaire des surexpositions aux substances chimiques car le constat du dépassement d'une VRE₉₅ augmente la vraisemblance de la surexposition par rapport au dépassement de la VRE₉₀.

La VRE₉₅ retenue est un arrondi du P95 à une valeur immédiatement inférieure comprise dans l'intervalle de confiance à 95% du P95. Le choix a été fait de retenir la valeur entière dès lors que celle-ci est comprise dans l'intervalle de confiance et qu'elle apparaît pertinente au regard du niveau d'imprégnation. Dans le cas contraire, un nombre minimal de chiffres significatifs est présenté. Ce choix peut expliquer les différences de nombre de chiffres significatifs entre les VRE₉₅ calculées pour chacun des biomarqueurs.

Sauf exception, les VRE sont exprimées en µg/L pour les matrices telles que l'urine et le sang ou en µg/g de cheveux pour la matrice cheveux. Bien qu'il n'existe plus aujourd'hui de consensus scientifique sur la nécessité d'exprimer les VRE dérivées à partir de concentrations urinaires en µg/g de créatinine, nous publierons tout de même les VRE ajustées sur la créatinine urinaire afin d'autoriser les comparaisons internationales des VRE publiées de la sorte.

La méthode choisie pour dériver une VRE à partir de la distribution des niveaux d'imprégnation consiste en l'application successive de plusieurs types de critères sur les données disponibles : les critères d'exclusion, les critères d'autorisation du calcul et éventuellement les critères de partition. Ces étapes ont pour but de sélectionner progressivement les données nécessaires à la construction de la distribution des niveaux d'imprégnation à partir de laquelle sera finalement isolé le P95 servant de base à la VRE₉₅.

- Critères d'exclusions

Les critères d'exclusion visent à définir la population sur laquelle est basée l'estimation de la VRE₉₅. Il s'agit d'exclure du calcul les individus dont on suppose que les pratiques dans les heures précédant le prélèvement biologique sont de nature à modifier anormalement leur niveau d'imprégnation à la substance considérée et à biaiser la concentration mesurée. Cette étape ne peut évidemment être mise en œuvre que lorsque l'information sur le comportement des individus durant les heures précédant le prélèvement biologique est disponible et exploitable. Ceci n'a pas été le cas au sein du volet périnatal. En effet, lors du recrutement des femmes enceintes dans les maternités, les questionnaires remplis par les femmes participantes au volet périnatal n'ont pas permis d'identifier les expositions récentes pouvant influencer de manière significative les niveaux d'imprégnation au moment du prélèvement biologique. Ainsi, il n'est par exemple pas possible de savoir si les femmes recrutées ont

consommé des produits de la mer dans les 48 heures précédant le prélèvement. De plus, l'absence de mesure de la cotinine urinaire ne permet pas de renseigner objectivement sur le statut tabagique des femmes recrutées. Seuls les éléments déclarés par ces femmes permettent de renseigner leur statut tabagique, ce qui ouvre la possibilité à des biais de classement importants.

Les informations recueillies sur les habitudes alimentaires ou comportementales des femmes incluses n'ont pas non plus été utilisées dans l'objectif d'exclure des parties de la population qui pourraient se trouver surexposées à des substances particulières, comme par exemple les fumeuses ou les fortes consommatrices de poisson. Ce choix vise à considérer ces comportements comme étant représentatif de la population d'étude, même si cela ne concerne que peu d'individus, et donc devant être inclus dans le calcul de la VRE. Dans cette situation il est important de distinguer ce que l'on considère comme un comportement représentatif des habitudes de la population d'étude, d'un comportement pouvant influencer significativement la concentration mesurée en biomarqueur peu de temps avant le prélèvement, qui doit faire l'objet d'une exclusion lorsque les données recueillies le permette.

En population générale, il est d'usage d'exclure du calcul les individus présentant des concentrations en créatinine urinaire inférieures à 0,3 µg/L ou supérieures à 3,0 µg/L, afin de considérer la possibilité d'une altération de la fonction glomérulaire pouvant influencer significativement les concentrations urinaires mesurées. Néanmoins, cette étape d'exclusion n'a pas été réalisée sur la population des femmes enceintes afin de tenir compte des possibles augmentations de la filtration glomérulaire dû à la grossesse [78].

Dans ces conditions, aucune exclusion n'a été réalisée sur la base des éléments ci-dessus et l'ensemble des résultats d'analyses disponibles pour une substance ont été inclus dans la distribution des niveaux d'imprégnation utilisée pour établir la VRE.

- Critères d'autorisation

Les recommandations de l'IFCC fixent la nécessité de disposer d'un minimum de 120 données issues des prélèvements biologiques avant de dériver une valeur de référence. Ainsi, une VRE ne peut être calculée que lorsque l'effectif du groupe d'individus sur lequel elle repose est supérieur ou égal à 120 [84]. Par ailleurs, l'IFCC recommande également que le plan de sondage/d'échantillonnage utilisé pour recruter ces individus ou sélectionner les prélèvements biologiques utilisés pour les mesures des concentrations remplisse des conditions suffisantes de représentativité de la population d'étude par rapport à l'objectif initial fixé. Ainsi, s'il s'agit de déterminer une VRE₉₅ de portée nationale, l'échantillon de la population sur laquelle est basé le calcul doit nécessairement être représentatif de la population nationale. La non-satisfaction de l'un de ces deux critères ne permet pas d'autoriser le calcul d'une VRE à partir d'un percentile de la distribution.

Les défauts de prélèvements du sérum survenus au sein de plusieurs maternités de Picardie, Haute-Normandie, Île-de-France et du Centre ne permettent pas de garantir une bonne représentativité des prélèvements finalement recueillies pour la population nationale des femmes enceintes [88]. Ainsi, il n'est pas possible d'établir une VRE₉₅ pour les substances chimiques dont les mesures des niveaux de biomarqueurs devaient être réalisées dans le sérum. Cela concerne les substances telles que les PCDD/F, les PCB, RFB et PFC.

Le Canada a fait le choix de s'imposer un critère d'autorisation supplémentaire qui est de disposer de plus de 60 % de concentrations biologiques mesurées supérieures à la limite de détection (LOD) de la méthode analytique sélectionnée, ceci afin de garantir que la substance est effectivement présente au sein de la population [76]. Il apparaît néanmoins relativement important de renseigner une VRE même lorsque les niveaux d'imprégnation mesurés sont significativement bas et le pourcentage de quantification très faible. Nous avons donc fait le

choix de dériver une VRE_{95} seulement lorsque le P95 est supérieure à la LOQ et de mentionner « <LOQ » (en précisant la valeur de la LOQ) lorsque le P95 est inférieur à la LOQ. Ce choix nous permet de disposer d'une estimation observée de ce percentile, qui ne dépend que de sa position dans la distribution et non d'un taux minimum arbitraire de mesures quantifiées dans la distribution, comme le serait par exemple l'estimation de la moyenne.

- Critères de partition

L'application de critères de partition sur la population des femmes enceintes permet une division de celle-ci en plusieurs sous-groupes marqués par des différences notables, afin de déterminer des VRE_{95} renseignant les niveaux d'imprégnation de chacun de ces sous-groupes de population. La mise en œuvre de cette option ne s'avère pertinente que si les VRE_{95p} apportent une information supplémentaire par rapport à la VRE_{95} générale, c'est-à-dire si ces premières valeurs sont différentes de ces dernières ou si la partition est pertinente au vu de la littérature scientifique. De plus, la détermination de VRE_{95p} reste conditionnée à l'application des critères d'autorisation (cf. ci-dessus) pour chacun des sous-groupes créés.

Dans le cas du volet périnatal qui ne concerne que les femmes enceintes, il ne sera pas possible d'appliquer une partition de la population par sexe.

L'application de l'âge comme critère de partition est pertinente lorsqu'il existe des différences entre les niveaux d'imprégnation qui sont documentées par la littérature scientifique et lorsque l'étendu de la plage d'âge est suffisamment large. Au sein des études incluant une population plus restreinte, comme les femmes enceintes par exemple, le partage de la population en classes d'âge différentes ne doit être vu comme une possibilité seulement lorsque le biomarqueur étudié est connu comme présentant des niveaux variant selon l'âge. Dans tous les cas, le découpage utilisé doit permettre de maximiser les possibilités d'interprétation des résultats et ne pas rechercher la mise en évidence d'une différence à tout prix. Un découpage en 4 classes d'âges, équitablement réparties sur la population d'étude, a été testé afin d'identifier d'éventuelles différences entre les P95 de chacune des distributions par classe. Sans résultat convaincant, un découpage en 2 classes d'âge a ensuite été testé pour les 30 ans et moins, et les plus de 30 ans, qui n'a pas permis de mettre en évidence de différence. Dans ces conditions, le critère d'âge n'apporte pas d'information supplémentaire sur l'établissement de VRE chez les femmes enceintes françaises en 2011 et n'a donc pas été utilisé comme critère de partition pour établir différentes VRE.

L'option d'utiliser l'IMC comme critère de partition supplémentaire n'a pas été retenue du fait de l'absence de représentativité des échantillons de sérum collectés sur lesquels les biomarqueurs lipophiles ont été mesurés.

4.2 Synthèse des VRE produites à partir des données issues du volet périnatal du programme national de biosurveillance

4.2.1 Bisphénol A

La VRE au bisphénol A total a été fixée à 5,2 µg/L d'urine pour les femmes enceintes en 2011 en France (Tableau 1). Il n'existe pas de données antérieure permettant d'établir une VRE pour le bisphénol A en France. En Europe, le projet jumeau COPHES-DEMOCOPHES montrait des P95 des distributions des niveaux d'imprégnation en 2012 chez les mères variant entre 5,02 µg/L d'urine en Suède à 13,35 µg/L d'urine en Slovénie [89], ce qui place la France dans la fourchette basse européenne. Sur l'ensemble de pays participants (Belgique, Danemark, Espagne, Luxembourg, Slovénie et Suède), le P95 de la distribution des concentrations urinaires en BPA était de 11,13 µg/L d'urine [89]. Aux Pays-Bas, le P95 de la distribution du BPA total chez les femmes enceintes a été mesurée à 8,6 µg/L d'urine en 2004 [17]. Aux États-Unis, à partir de l'enquête NHANES 2003-2004, le percentile 95 de la distribution des concentrations urinaires en BPA des femmes enceintes était de 15 µg/L [23], ce qui montrerait une imprégnation pratiquement 3 fois moindre chez les femmes françaises par rapport aux femmes enceintes américaines.

I TABLEAU 1 I

Valeurs de référence d'exposition établies à partir des concentrations urinaires en bisphénol A chez les femmes enceintes (cohorte Elfe, 2011)

Biomarqueur	Effectif	Concentrations sans ajustement (µg/L)		Concentrations ajustées sur la créatinine (µg/g créat.)		
		P95 (IC95%)	VRE ₉₅	P95 (IC95%)	VRE ₉₅	
BPA libre	1764	0,55 (0,45 – 0,60)	0,5	NC	NC	NC
BPA total	1764	5,28 (4,50 – 6,72)	5,0	6,03 (4,77 – 7,03)	6,0	

4.2.2 Phtalates

Les données du volet périnatal du programme national de biosurveillance permettent pour la première fois d'établir des VRE aux phtalates pour la population des femmes enceintes en France. Celles-ci sont présentées dans le tableau 2..

La VRE au MEP a été fixée à 2 083 µg/L d'urine (ou 2 570 µg/g créatinine) pour les femmes enceintes en France en 2011 alors que le P95 de la distribution était de 2 263 µg/L d'urine chez les femmes enceintes américaines en 2003-2004 [23] et de 1 150 µg/L d'urine aux Pays-Bas en 2004 [17]. La VRE pour le monobenzyl phtalate (MBzP) a été fixée à 42 µg/L d'urine (ou 38 µg/g créatinine). Elle est inférieure au P95 de la distribution des concentrations urinaire des femmes américaines qui est de 86,8 µg/L d'urine [23] et néerlandaises qui est de 95,8 µg/L d'urine [17]. Pour, pour le mono-n-butyl phtalate (MnPB) la VRE française établie à 236 µg/L d'urine apparait plus élevée que le P95 des distributions de l'étude américaine qui est de 143,8 µg/L d'urine [23] et de l'étude néerlandaise, qui est de 197 µg/L d'urine [17]. La VRE de 221 µg/L d'urine fixée pour le MiBP est d'un ordre de grandeur similaire avec le P95 de la distribution observé chez les femmes enceintes néerlandaises (249 µg/L d'urine).

La VRE fixée pour le monoisobutyl phtalate (MEHP) est de 37 µg/L d'urine. Cette VRE est à la fois supérieure au P95 de la distribution chez les femmes américaines (19,5 µg/L d'urine) et supérieure au P95 de la distribution chez les femmes néerlandaises (82,8 µg/L d'urine) [17;

23]. Concernant les VRE françaises établies pour le MEOHP, MEHHP et MECPP, respectivement de 45, 57 et 93 µg/L d'urine, celles-ci sont toutes inférieures aux P95 observés chez les femmes enceintes néerlandaises, qui sont respectivement de 104, 86,2 et 141 µg/L d'urine [17].

I TABLEAU 2 I

Valeurs de référence d'exposition établies à partir des concentrations urinaires en phtalates chez les femmes enceintes (cohorte Elfe, 2011)

Biomarqueur	Effectif	Concentrations sans ajustement (µg/L)		VRE ₉₅	Concentrations ajustées sur la créatinine (µg/g créat.)		VRE ₉₅
		P95 (IC95%)			P95 (IC95%)		
MnBP	989	236,31	(170,40 - 324,27)	236	218,1	(151,7 – 281,2)	218
MiBP	989	221,68	(161,54 - 288,35)	221	194,7	(140,7 – 275,3)	194
MBzP	989	42,80	(32,20 - 57,85)	42	38,74	(30,80 – 49,07)	38
MEP	989	2 083,8 0	(1 341,46 – 2 948,28)	2 083	2570,9 0	(1 661,94 – 4 723,64)	2 570
MEHP	989	37,21	(28,79 - 53,63)	37	41,1	(24,9 – 64,9)	41
MEOHP	989	45,05	(33,53 - 57,80)	45	37,7	(26,5 – 49,7)	37
MEHHP	989	57,32	(41,49 - 81,41)	57	44,6	(29,7 – 67,9)	44
MECPP	989	93,87	(59,14 - 121,45)	93	81,0	(65,3 – 103,4)	81
ΣDEHP*	989	177,14	(137,27 - 312,00)	177	152,3	(109,3 – 217,8)	152
MHiNP	989	90,97	(70,28 - 106,21)	90	86,3	(68,6 – 107,7)	86
MOiNP	989	8,79	(4,70 - 12,73)	8	7,1	(3,8 – 10,1)	7
MCiOP	989	165,85	(131,15 - 200,90)	165	147,0	(118,4 – 188,5)	147
ΣDiNP**	989	276,92	(214,92 - 320,94)	276	226,4	(183,6 – 305,4)	226

* ΣDEHP = somme des métabolites MEHP, MEOHP, MEHHP et MECPP

** ΣDiNP = somme des métabolites MHiNP, MOiNP et MCiOP

4.2.3 Pyréthrinoïdes

Les résultats de l'étude ENNS menée en 2006-2007 n'ont pas été traduits par l'élaboration de VRE de la population française aux pyréthrinoïdes bien que les données existaient. Elles fournissent néanmoins une base de comparaison avec les VRE établies à partir des données du volet périnatal de 2011 (Tableau 3).

La VRE pour le 3-PBA a été fixée à 1,8 µg/L d'urine ou 2,1 µg/g créatinine. Cette valeur apparaît nettement inférieur au percentile 95 de la distribution des concentrations mesurées au sein de l'étude ENNS en 2007 [24] qui était de 5,43 µg/g créatinine chez les femmes (5,15 µg/L d'urine).

La VRE pour le 4-F-PBA chez les femmes enceintes en 2011 a été établie à 0,02 µg/L d'urine alors qu'elle était fixée à 0,78 µg/L d'urine chez les femmes de la population générale en 2007 [24]. Il n'a pas été possible d'ajuster ces concentrations sur la créatinine.

I TABLEAU 3 I

Valeurs de référence d'exposition établies à partir des concentrations urinaires des pyréthrinoïdes chez les femmes enceintes (cohorte Elfe, 2011)

Biomarqueur	Effectif	Concentrations sans ajustement (µg/L)		Concentrations ajustées sur la créatinine (µg/g créat.)	
		P95 (IC _{95%})	VRE ₉₅	P95 (IC _{95%})	VRE ₉₅
3-PBA	1 077	1,89 (1,59 - 2,19)	1,8	2,15 (1,77 - 2,45)	2,1
4-F-PBA	1 059	0,02 (<LOQ - 0,30)	0,02	NC NC	NC
cis-DBCA	1 077	1,38 (1,30 - 1,49)	1,3	1,49 (1,31 - 1,65)	1,4
Cis-DCCA	1 056	0,91 (0,77 - 0,98)	0,9	1,05 (0,83 - 1,16)	1,0
Trans-DCCA	1 077	2,29 (1,61 - 2,73)	2,2	2,62 (1,91 - 3,36)	2,6
ΣPyréthrinoïdes	1 056	6,20 (5,17 - 7,42)	6,2	6,89 (5,61 - 7,65)	6,8

Pour le cis-DBCA (Br₂CA), la VRE spécifique aux femmes enceintes a été fixée à 1,3 µg/L d'urine ou 1,4 µg/g créatinine. Le P95 des niveaux d'imprégnation des femmes en France en 2007 était de 2,25 µg/L d'urine (2,55 µg/g créatinine). Pour le cis-DCCA (Cl₂CA), la VRE a été établie à 0,9 µg/L d'urine ou 1,0 µg/g créatinine pour les femmes enceintes. Le P95 des niveaux d'imprégnation des femmes en France en 2007 était de 1,31 µg/L d'urine (1,63 µg/g créatinine). Enfin, pour le trans-DCCA (trans-Cl₂CA), la VRE a été établie à 2,2 µg/L d'urine ou 2,6 µg/g créatinine pour les femmes enceintes alors que le P95 était respectivement de 4,61 µg/L d'urine ou 3,34 µg/g créatinine pour les femmes issues de la population générale en 2007.

Les écarts constatés entre les VRE établies au sein de ce rapport et les percentiles 95 des distributions issues de l'étude ENNS [24] mettent en évidence des niveaux d'imprégnation moindres chez les femmes enceintes en 2011 par rapport aux femmes issues de la population générale en 2007. Ces différences peuvent tout autant s'expliquer par une modification comportementale des femmes enceintes par rapport aux autres femmes, notamment vis à vis de l'usage de pesticides, que par des modifications métaboliques au cours de la grossesse.

4.2.4 Métaux

Les valeurs de référence d'exposition aux métaux ont été dérivées à partir des concentrations urinaires pour l'antimoine, l'arsenic, le cadmium, le césium, le chrome, le cobalt, l'étain, le nickel, l'uranium et le vanadium (Tableau 4). La VRE mercure a été obtenue à partir de la concentration de mercure dans les cheveux (Tableau 5) et la VRE plomb a été obtenue à partir des plombémies mesurées dans le sang de cordon (Tableau 6). Pour la cohorte Elfe, les découpages de la population en plusieurs classes d'âges (≤24 ans ; 25-29 ans ; 30-34 ans ; ≥35 ans, ou <30 ans ; ≥ 30 ans) n'ont pas mis en évidence de différences significatives entre les percentiles 95 de chacune des tranches d'âge. Il n'a donc pas été jugé pertinent d'établir des VRE tenant compte d'un critère « âge » comme critère de partition.

La valeur de référence d'exposition proposée chez la femme enceinte pour l'antimoine est de 0,19 µg/L d'urine. L'ajustement de cette concentration sur la créatinine ne modifie pas cette VRE (0,20 µg/g créatinine) et ne nécessite donc pas d'être pris en compte dans l'expression de la VRE. Cette VRE spécifique aux femmes enceintes se situe à un niveau inférieur par rapport à la VRE qui avait été établie pour la population générale en France en 2007 (0,30 µg/g créatinine) [51].

La VRE arsenic total se situe à 59 µg/L d'urine ou 75 µg/g créatinine. Bien que plus élevée, cette VRE est du même ordre de grandeur que le P95 de la distribution des niveaux

d'imprégnation des femmes établie en France en 2007 qui était de 63,23 µg/g créatinine [90]. Par comparaison, le P95 de la distribution des niveaux d'arsenic total mesurés au Canada chez les femmes enceintes au 3^{ème} trimestre de la grossesse était de 2,55 µg/L d'urine en 2008-2011 [91]. L'impossibilité de documenter les consommations de produits de la mer dans les heures précédant le prélèvement urinaire peut contribuer à la hausse observée entre le P95 issue d'ENNS et la VRE issue du volet périnatal.

En ce qui concerne le cadmium, la VRE femme enceinte a été fixée à 0,49 µg/L d'urine. L'ajustement sur la créatinine n'apporte pas de modification significative de la VRE (0,44 µg/g créatinine). Cette VRE est du même ordre de grandeur que celle qui a été établie à partir des données ENNS [51] pour les adultes non-fumeurs de moins de 40 ans (0,50 µg/g créatinine) bien que certains femmes enceintes déclaraient fumer pendant la grossesse.

Le VRE césium se situe à 14 µg/L d'urine et ne diffère pas significativement de la VRE ajustée sur la créatinine (14,6 µg/g créatinine). Il n'existait pas de précédente VRE pour le césium en France.

Pour le chrome, la VRE chez la femme enceinte a été établie à 1,7 µg/L d'urine et à 2,7 µg/g créatinine. Cette valeur apparaît nettement plus élevée que la VRE établie en population générale à partir des données ENNS de 2007 qui était fixée à 0,5 µg/g créatinine [51].

La VRE établie pour le cobalt est de 3,1 µg/L d'urine et 3,3 µg/g créatinine. Elle est plus élevée que la VRE établie par l'étude ENNS en 2007 (2 µg/g créatinine). Cette différence peut potentiellement s'expliquer par le nombre plus élevé de jeunes femmes au sein du volet périnatal qu'en population générale. Le découpage en deux classes d'âge laissait paraître une tendance à la décroissance des niveaux d'imprégnation des femmes enceintes avec l'âge, sans que celle-ci soit significative. Le P95 mesuré chez les femmes enceintes de plus de 30 ans était de 2,5 (2,08-3,10) et chez les moins de 30 ans de 3,4 (3,0-3,9).

La VRE étain a été fixée à 2,8 µg/L d'urine chez les femmes enceintes. L'ajustement sur la créatinine ne modifie pas cette VRE (2,8 µg/g créatinine). Cette valeur est inférieure à la VRE établie sur la population générale en 2007 et qui avait été fixée à 4 µg/g créatinine chez les femmes [51].

La VRE au nickel a été fixée à 4,9 µg/L d'urine chez les femmes enceintes en 2011 en France. L'ajustement sur la créatinine porte cette valeur à 5,5 µg/g créatinine. La VRE établie pour le nickel à partir des données de l'étude ENNS était de 4 µg/g créatinine [51].

La VRE à l'uranium s'établit à 20 ng/L d'urine et à 30 ng/g de créatinine, ce qui en fait une valeur qui se situe dans le même ordre de grandeur que la valeur fixée par l'étude ENNS en 2007 (25 ng/g de créatinine) pour la population générale ainsi que chez les femmes (20 ng/g de créatinine) [51].

Concernant le vanadium, la VRE a été établie à 1,4 µg/L d'urine ou 1,8 µg/g de créatinine. Cette dernière est plus faible que la VRE établie par l'étude ENNS chez les femmes (4 µg/g de créatinine) [51].

I TABLEAU 4 I

Valeurs de Référence d'exposition établies à partir des concentrations urinaires en métaux chez les femmes enceintes (cohorte Elfe, 2011)

Biomarqueur	Effectif	Concentrations sans ajustement (µg/L)			Concentrations ajustées sur la créatinine (µg/g créat.)		
		P95 (IC _{95%})	VRE ₉₅		P95 (IC _{95%})	VRE ₉₅	
Antimoine	990	0,19 (0,18 - 0,21)	0,19		0,22 (0,19 - 0,26)	0,21	
Arsenic	990	59,43 (48,42 - 70,00)	59		75,94 (63,20 - 89,54)	75	
Cadmium	990	0,49 (0,41 - 0,54)	0,49		0,44 (0,40 - 0,50)	0,44	
Césium	990	14,96 (13,51 - 16,26)	14		14,62 (13,62 - 15,93)	14	
Chrome	990	1,74 (1,37 - 2,05)	1,7		2,71 (2,10 - 3,56)	2,7	
Cobalt	990	3,11 (2,83 - 3,42)	3,1		3,34 (3,02 - 3,77)	3,3	
Étain	990	2,82 (2,19 - 3,66)	2,8		2,72 (2,27 - 3,57)	2,7	
Nickel	990	4,96 (4,37 - 5,52)	4,9		5,54 (4,72 - 7,21)	5,5	
Uranium	990	0,02 (0,02 - 0,03)	0,02		0,03 (0,02 - 0,04)	0,03	
Vanadium	990	1,41 (1,02 - 1,95)	1,4		1,82 (1,45 - 2,10)	1,8	

La VRE au mercure établie à partir des concentrations capillaires mesurées en 2011 chez les femmes enceintes française est de 1,3 µg/g de cheveux. La VRE qui s'appliquait chez les femmes en âge de procréer en France en 2007 était de 2,4 µg/g de cheveux [51]. Le projet jumeau COPHES-DEMOCOPHES présentait un P95 de la distribution des niveaux d'imprégnation des mères irlandaise par le mercure en 2012 qui se situait à 0,798 µg/g de cheveux [92].

I TABLEAU 5 I

Valeur de référence d'exposition établie à partir des concentrations en mercure dans les cheveux chez les femmes enceintes (cohorte Elfe, 2011)

Biomarqueur	Effectif	Concentration (µg/g de cheveux)	
		P95 (IC _{95%})	VRE ₉₅
Mercure	1 799	1,39 (1,30 - 1,51)	1,3

La VRE au plomb est fixée à 24 µg/L de sang de cordon. Il n'existe pas de VRE antérieure similaire en France. Bien que ces valeurs ne soient pas directement comparables, la VRE établie chez les femmes issues de la population générale à partir des données d'ENNS était de 70 µg/L [51] alors que le percentile 95 des plombémies mesurées chez les femmes enceintes aux États-Unis en 2003-2004 était de 18,4 µg/L [23].

I TABLEAU 6 I

Valeur de référence d'exposition établie à partir des concentrations en plomb dans le sang de cordon chez les femmes enceintes (cohorte Elfe, 2011)

Biomarqueur	Effectif	Concentration (µg/L)	
		P95 (IC _{95%})	VRE ₉₅
Plomb	1 968	24,30 (20,72 - 27,11)	24

5. CONCLUSIONS GÉNÉRALES ET RECOMMANDATIONS

Les conclusions générales et recommandations issues du volet périnatal du programme national de biosurveillance sont synthétisées dans le tableau 7.

5.1 Conclusions générales

Cette étude a permis de décrire pour la première fois à l'échelle nationale en France, les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par certains polluants environnementaux, et d'identifier, lorsque cela était possible, les principaux modes d'imprégnation.

- **Des expositions généralisées**

Les résultats de cette étude montrent que la majorité des polluants étudiés sont mesurés à des niveaux de concentrations quantifiables chez près de la totalité des femmes enceintes incluses dans l'étude. Ce constat confirme l'omniprésence des polluants de l'environnement recherchés, que ce soient les polluants d'origine naturelle et anthropique (plomb, mercure et autres métaux) ou les polluants d'origine anthropique uniquement (BPA, phtalates, PCB) pour lesquels les expositions sont plus récentes.

- **Certains niveaux d'imprégnation en baisse**

En comparaison avec les études antérieures conduites localement chez les femmes enceintes, certains niveaux d'imprégnation mesurés en France en 2011 s'inscrivent dans la tendance à la diminution des expositions observée en France suite à la mise en place de réglementations strictes (plomb, atrazine, dioxines, furanes) ou de changements d'usages (pesticides organochlorés et organophosphorés).

- **Une sur-imprégnation au mercure, aux PCB et aux pyréthriinoïdes**

Les résultats du volet périnatal du programme national de biosurveillance montrent également que les femmes enceintes françaises sont plus exposées au mercure, aux pyréthriinoïdes (présents par exemple dans les produits anti-poux, anti-puces, pesticides) et aux PCB (substances isolantes) que dans d'autres pays comme les États-Unis. Ces différences, déjà observées en population générale dans l'étude ENNS, pourraient en partie s'expliquer par des différences de modes de vie et de réglementations entre ces pays.

- **L'alimentation, principale mais pas unique source d'exposition**

Les résultats de l'étude confirment les sources d'exposition connues aux polluants mesurés : consommations alimentaires, consommation de tabac, utilisation de produits d'hygiène et cosmétiques, utilisation domestique de pesticides, etc. Si l'alimentation représente la source principale d'exposition, d'autres sources sont donc également présentes, notamment dans l'air intérieur et extérieur.

5.2 Recommandations et perspectives

Les résultats de cette étude montrent que l'exposition des femmes enceintes aux polluants de l'environnement est généralisée.

Ainsi Santé publique France recommande, du fait de la toxicité et du potentiel perturbateur endocrinien avéré ou suspecté de certaines de ces substances, de maintenir les actions visant à réduire les expositions, de mieux comprendre les effets sanitaires liés aux polluants mesurés et de réfléchir à une stratégie de prévention et de promotion de la santé.

5.2.1 Maintenir les actions visant à réduire les expositions

Les résultats de l'étude confirment la nécessité de poursuivre les actions régionales et nationales visant à réduire les expositions telles que celles prévues dans les Plans régionaux santé environnement et le Plan national santé environnement ainsi qu'une stratégie globale comme celle définie par la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens.

5.2.2 Poursuivre l'acquisition de données et mieux comprendre les effets sanitaires

- **Mieux comprendre les modes d'imprégnation identifiés**

Certains des déterminants mis en évidence dans cette étude nécessitent d'être étudiés de façon spécifique dans le cadre d'études *ad hoc*. En particulier, la mise en évidence d'une augmentation de l'imprégnation par les pyréthriinoïdes avec la présence de cultures viticoles ou arboricoles à proximité du logement nécessite d'être confirmée par des études visant spécifiquement les populations riveraines de cultures agricoles et leurs modes d'imprégnation, en intégrant des mesures environnementales de pesticides. C'est pourquoi, Santé publique France, en collaboration avec l'Anses, a initié une étude visant à décrire l'exposition des riverains de cultures agricoles aux pesticides, d'identifier une éventuelle surexposition de ces riverains et d'identifier les déterminants de l'exposition (par exemple distance de la résidence aux cultures, pratiques d'épandage) pour pouvoir la réduire. Une étude de faisabilité a débuté en 2017.

De même, l'effet de la consommation de produits laitiers au cours de la grossesse sur la diminution de la plombémie dans le sang du cordon nécessite d'être confirmée par des études complémentaires, de même que les mécanismes biologiques sous-jacents.

- **Mieux étudier l'impact des expositions professionnelles sur l'imprégnation**

L'impact de la profession des femmes enceintes sur leurs niveaux d'imprégnation n'a pas été étudié de façon détaillée dans le volet périnatal du programme national de biosurveillance ; en effet seule la catégorie socio-professionnelle de la mère ou l'aménagement du poste de travail en raison d'expositions chimiques (plomb, pesticides, etc.) ont été considérés pour la recherche des déterminants de l'imprégnation. Les professions exactes des mères étant indirectement identifiantes, elles ne pouvaient pas être utilisées à l'état « brut ». Des travaux de recodage des professions ont néanmoins été récemment réalisés par des équipes de recherche impliquées dans la cohorte Elfe. Ce recodage pourrait être utilisé afin d'étudier l'impact potentiel des professions non étudiées dans le volet périnatal sur les expositions aux polluants environnementaux. Certaines professions semblent particulièrement à risque pour les femmes en âge de procréer : agents d'entretien, infirmières, aides-soignantes, autres professions paramédicales (travailleuses en crèche, etc.), coiffeuses et esthéticiennes, etc. [93].

- **Produire des valeurs d'imprégnation critique**

L'interprétation du risque sanitaire associé au niveau du biomarqueur mesuré nécessite de disposer de valeurs d'imprégnation critiques qui servent de repères afin :

- D'interpréter les niveaux d'imprégnation observés en terme de risque sanitaire au niveau des populations ;
- D'orienter les politiques publiques dans l'objectif de protéger l'ensemble de la population.

La construction de valeurs d'imprégnation critique fait appel à un ensemble d'informations issues de la toxicologie, l'épidémiologie, les études d'exposition, de pharmacocinétiques et d'évaluation de risques, afin d'établir des relations dose-réponse des biomarqueurs. Or les connaissances relatives aux relations dose-réponse des biomarqueurs sont inégales et souvent incomplètes.

A ce jour des valeurs d'imprégnations critiques ont été développées pour un nombre limité de substances à partir de travaux menés par des instances françaises ou internationales (Anses, OMS, Commission allemande de biosurveillance, etc.). Santé publique France recommande de poursuivre ces travaux afin de disposer de valeurs d'imprégnation critique en particulier pour les populations à risque telles que les femmes enceintes.

- **Acquérir les connaissances sur les effets sanitaires**

Santé publique France recommande d'améliorer les connaissances scientifiques sur les liens de causalité entre l'exposition humaine aux produits chimiques de l'environnement et les effets adverses sur la santé. Les résultats de biosurveillance produits dans la cohorte Elfe pourront permettre de nourrir la recherche des liens entre les niveaux d'imprégnation et les effets sanitaires. Une analyse des liens entre les niveaux d'imprégnation par les pesticides et issues de grossesse est d'ores et déjà prévue dans le projet Popeye (« Exposition aux pesticides dans la cohorte mères-enfants Elfe et Issues de grossesse »⁶). L'acquisition de ces connaissances pourra permettre de développer des seuils sanitaires applicables à la biosurveillance afin de proposer une prise en charge des personnes dépassant ces seuils.

- **Pérenniser le programme national de biosurveillance**

Afin d'être en mesure de suivre l'évolution temporelle des niveaux d'imprégnation par les polluants de l'environnement et d'apprécier l'efficacité des mesures de réduction des expositions, il est important de pérenniser la mise en œuvre, à intervalles réguliers, d'études transversales de biosurveillance en population générale, *a minima* pour les substances les plus préoccupantes. Ainsi, la question du rythme de mise à jour des données d'imprégnation des femmes enceintes et des substances à mesurer se pose.

L'évolution des usages et des procédés industriels nécessite en outre de poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française en intégrant de nouvelles substances à analyser, en particulier les substituts au bisphénol A (les bisphénols S, F et AP) ou les substituts aux phtalates (DINCH®).

Santé publique France recommande également le développement d'approches de biosurveillance harmonisées en France et en Europe, afin d'obtenir une meilleure comparabilité des résultats et une utilisation plus efficace des ressources. Ces travaux

⁶ Projet coordonné par l'Inserm en collaboration avec l'Ispeid, l'Ineris, l'Université de Picardie Jules Verne, Santé publique France, le Luxembourg Institute of Health, l'Anses. Projet financé par l'Onema dans le cadre du plan Ecophyto.

d'harmonisation, initiés au niveau européen dans le cadre des projets Cophes-Democophes et plus récemment l'initiative européenne HBM4EU⁷, doivent pouvoir être conduits au niveau national. C'est pourquoi, Santé publique France a initié un partenariat avec le laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé (LERES) afin de mettre en place une expertise dans le domaine de la métrologie à travers la standardisation de protocoles d'analyse.

En collaboration avec le LERES, Santé publique France préconise :

- La mise en place d'études permettant de tester l'adéquation du matériel de collecte avec les polluants à rechercher ;
- La mise en œuvre d'étude permettant de valider les conditions de conservation des échantillons permettant de garantir leur intégrité (durée, température, congélation-décongélation, etc.) ;
- Le développement de méthodes analytiques pour le dosage de biomarqueurs d'exposition (dosage dans les cheveux notamment) ou de biomarqueurs d'effet (enzymes, hormones, etc.) ;
- Le développement des méthodes alternatives de prélèvements (collecte de composés volatils notamment) ;
- Le développement de méthodes permettant de réduire le volume de matrice nécessaire (« Miniaturisation analytique » des volumes).

5.2.3 Réfléchir à une stratégie de prévention et de promotion de la santé

La définition de cette stratégie est utile pour l'orientation et la hiérarchisation des mesures de gestion et des actions de prévention et promotion de la santé⁸ visant à réduire la présence de ces polluants dans l'environnement et à agir sur les comportements individuels et collectifs afin de réduire les expositions.

Santé publique France recommande que les actions ainsi définies englobent et dépassent l'intervention directe auprès des femmes enceintes pour s'inscrire dans un cadre socio-écologique d'interventions à différents niveaux, tel que préconisé dans la charte d'Ottawa. Par exemple :

- Inciter à adopter des mesures politiques favorables à la santé dans toutes les politiques publiques, notamment en agissant sur les milieux de vie (ville, transports, milieu rural, etc.) en particulier les milieux professionnels mais également dans les lieux de la périnatalité (maternité, PMI, etc.) et d'accueil de la petite enfance (crèches, écoles maternelles, etc.) ;
- Participer aux consultations scientifiques (qui peuvent prendre différentes formes : élaborations de recommandations par un panel d'experts, soutien à l'organisation de consultations citoyennes, etc.) dont le législateur peut se saisir afin d'aboutir à des mesures réglementaires de protection des femmes enceintes et des jeunes enfants face aux polluants environnementaux ;

⁷ <https://www.hbm4eu.eu/>

⁸ La promotion de la santé est définie par l'OMS dans la charte d'Ottawa (1986) comme « un processus qui confère aux populations les moyens d'assurer un plus grand contrôle sur leur propre santé, et d'améliorer celle-ci. ». Cette charte propose cinq axes d'intervention : élaborer des politiques pour la santé, créer des environnements favorables à la santé, réorienter les services de santé renforcer l'action communautaire, acquérir des compétences individuelles. Des stratégies d'intervention en promotion de la santé efficaces devraient idéalement mettre en application de façon simultanée ces cinq axes.

- Sensibiliser les professionnels de la santé (intervenant sur le parcours de vie de l'enfant dès sa conception), et les professionnels de la périnatalité (professionnels des PMI, des lieux d'accueil des jeunes enfants, assistantes maternelles, écoles maternelles etc.) sur les actions à mettre en œuvre afin de diminuer les expositions à ces polluants des femmes enceintes et des jeunes enfants ;
- Favoriser les actions locales auprès des populations, notamment des femmes enceintes, afin de leur donner davantage de possibilités de contrôle de leur propre santé et de leur environnement et les rendre plus aptes à faire des choix favorables à leur santé. Ces actions pouvant se déployer via les contrats locaux de santé et les ateliers santé ville par exemple ;
- Mettre à disposition des futurs et jeunes parents une information objective et régulièrement actualisée sur cette thématique.

L'élaboration des stratégies de prévention et promotion de la santé nécessite des travaux complémentaires visant à mieux définir la répartition de l'exposition parmi l'ensemble de la population, en fonction des différents déterminants sociaux et démographiques, ainsi que l'impact des expositions aux polluants de l'environnement sur la santé des femmes enceintes et de leur enfant. Si pour certains des polluants étudiés, ces éléments sont bien documentés (plomb, mercure), ils sont encore mal connus pour certains perturbateurs endocriniens (BPA, phtalates, pesticides).

| TABLEAU 7 |

Conclusions générales et recommandations issues du volet périnatal du programme national de biosurveillance

Substances / Familles	Conclusions			Recommandations de recherche
	Exposition de la population	VRE ₉₅	Modes d'imprégnation	
Bisphénol A	BPA libre quantifié dans 33 % des échantillons d'urine BPA total quantifié dans 74 % des échantillons d'urine	BPA libre = 0,5 µg/L BPA total = 5,2 µg/L	Consommation d'aliments pré-emballés (plastique, conserve), eau embouteillée, vin Temps passé dans le logement et présence de linoléum dans le logement	Suivi de l'exposition aux substituts du BPA (BPS, BPF, etc.) Etudier les expositions professionnelles dans le cadre de la cohorte Elfe
Phtalates	99,6 % des femmes enceintes présentent un niveau quantifiable pour au moins un métabolite de phtalates	MnBP = 236 µg/L MiBP = 221 µg/L MBzP = 42 µg/L MEP = 2 083 µg/L ΣDEHP = 177 µg/L ΣDINP = 276 µg/L	Consommation de crème fraîche, glaces, entremets, etc. Utilisation de produits ménagers et cosmétiques Utilisation de peinture	Suivi de l'exposition aux substituts de phtalates (DINCH®) Etudier les expositions professionnelles dans le cadre de la cohorte Elfe
Herbicides	Quantifiés chez moins de 1 % des femmes enceintes	Non calculée	Non étudié en raison du faible taux de quantification	Poursuivre le suivi de l'imprégnation par certains herbicides (glyphosate en particulier) Etudier l'exposition des riverains de cultures agricoles
Carbamate	Environ une femme sur cinq présente un niveau quantifiable de propoxur ou son métabolite (2-IPP)	Non calculée	Non étudié en raison du faible taux de quantification	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française Etudier l'exposition des riverains de cultures agricoles
Chlorophénols	Près d'une mère sur dix présente un niveau quantifiable pour au moins un biomarqueur de chlorophénols	Non calculée	Non étudié en raison du faible taux de quantification	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française Etudier l'exposition des riverains de cultures agricoles
Dialkylphosphates	Une femme sur deux présente un niveau quantifiable pour au moins un métabolite de pesticides organophosphorés	Non calculée	Non étudié en raison du faible taux de quantification	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française Etudier l'exposition des riverains de cultures agricoles

Pyréthroïdes	Quantifiés dans tous les échantillons d'urine	3-PBA = 1,8 µg/L 4-F-PBA = 0,02 µg/L Cis-DBCA = 1,3 µg/L Cis-DCCA = 0,9 µg/L Trans-DCCA = 2,2 µg/L ΣPyréthroïdes = 6,2 µg/L	Utilisation de pesticides au domicile (insecticides, anti-puces, anti-poux) Consommation de tabac et d'alcool Consommation de poissons Présence de certaines cultures agricoles à proximité du logement	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française Mieux caractériser la sur-imprégnation de la population française par les pyréthroïdes Etudier l'exposition des riverains de cultures agricoles
Aluminium				Mettre en place des études spécifiques permettant d'analyser l'aluminium présent dans l'organisme à de faibles concentrations et en limitant les risques de contamination environnementales
Antimoine	Quantifié dans 70 % des échantillons	0,19 µg/L	Consommation de tabac et d'eau embouteillée	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française
Arsenic total	Toutes les femmes enceintes présentent un niveau quantifiable d'arsenic total	59 µg/L	Consommation de produits de la mer (poissons, coquillages et crustacés)	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française Intégrer systématiquement le dosage de l'arsenic inorganique, MMA et DMA
Cadmium	Quantifié dans 88 % des échantillons d'urine	0,49 µg/L	Consommation de légumes racines (poireau, carotte, oignon, etc.)	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française
Césium	Quantifié dans tous les échantillons d'urine	14,9 µg/L	Non étudié en raison du manque d'information sur les modes d'imprégnation potentiels	
Chrome	96 % des femmes enceintes présente un niveau quantifiable de chrome	1,7 µg/L	Aucune association identifiée	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française
Cobalt	Quantifié dans tous les échantillons d'urine	3,1 µg/L	Consommation de tabac Consommation de produits chocolatés (chocolat, barres, pâtes à tartiner) et de thé Diminution de l'imprégnation avec la consommation de poisson	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française

Étain	Quantifié dans 91 % des échantillons d'urine	2,8 µg/L	Consommation d'eau du robinet	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française
Mercure	Quantifié dans 91 % des échantillons de cheveux	1,4 µg/L	Consommation de produits de la mer (poissons, coquillages et crustacés)	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française Mieux caractériser la sur-imprégnation de la population française par le mercure
Nickel	99 % des femmes enceintes présente un niveau quantifiable de nickel	4,9 µg/L	Consommation de tabac Consommation de thé	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française
Plomb	Quantifié dans la quasi-totalité des échantillons de sang du cordon	24,3 µg/L	Consommation de tabac et d'alcool Consommation d'eau du robinet, de légumes, de pain, de coquillages et crustacés Diminution des plombémies avec la consommation de produits laitiers (analyse exploratoire)	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française Etudier et quantifier le bénéfice lié à la consommation de produits laitiers au cours de la grossesse
Uranium	Quantifié dans 28 % des échantillons d'urine	0,02 µg/L	Non étudié en raison du faible taux de quantification	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française
Vanadium	Quantifié dans 96 % des échantillons d'urine	1,4 µg/L	Consommation de tabac Consommation d'eau embouteillée	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française
Dioxines, furanes, PCB	La totalité des femmes enceintes ayant fait l'objet d'un dosage présente un niveau quantifiable pour au moins une de ces substances	Non calculée	Non étudié en raison du manque de représentativité de l'échantillon des femmes enceintes incluses	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française
RFB	La quasi-totalité des femmes est exposée à au moins une de ces substances	Non calculée	Non étudié en raison du manque de représentativité de l'échantillon des femmes enceintes incluses	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française Intégrer des retardateurs de flamme organophosphorés
PFC	Au moins un de ces composés mesurés chez toutes les femmes ayant fait l'objet d'un dosage	Non calculée	Non étudié en raison du manque de représentativité de l'échantillon des femmes enceintes incluses	Poursuivre le suivi de l'imprégnation de la population française

Références bibliographiques

1. Angerer J, Bird MG, Burke TA, Doerrer NG, Needham L, Robison SH, et al. Strategic biomonitoring initiatives: moving the science forward. *Toxicol Sci.* 2006;93(1):3-10.
2. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Bruning T. Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach. *MolNutrFood Res.* 2011;55(1):7-31.
3. Vandentorren S, Zeman F, Morin L, Sarter H, Bidondo ML, Oleko A, et al. Bisphenol-A and phthalates contamination of urine samples by catheters in the Elfe pilot study: implications for large-scale biomonitoring studies. *Environ Res.* 2011;111(6):761-4.
4. Chevrier C, Petit C, Limon G, Monfort C, Durand G, Cordier S. Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte Pélagie réalisée en Bretagne, France (2002-2006). *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire.* 2009;16 juin 2009:18-22.
5. Philippat C, Botton J, Calafat AM, Ye X, Charles MA, Slama R. Prenatal exposure to phenols and growth in boys. *Epidemiology.* 2014;25(5):625-35.
6. Charles MA, Leridon H, Dargent P, Geay B, Elfe Team. Tracking the lives of 20,000 children: Launch of the Elfe child cohort study *Population & societies.* 2011;475.
7. Vandentorren S, Bois C, Pirus C, Sarter H, Salines G, Leridon H. Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr.* 2009;9:58.
8. Fillol C, Garnier R, Mullot JU, Boudet C, Momas I, Salmi LR, et al. Prioritization of the biomarkers to be analyzed in the French biomonitoring program. *Biomonitoring.* 2014;1(1):95-104.
9. Vandentorren S, Oleko A. Enseignements de la collecte biologique en maternité de l'étude pilote Elfe, octobre 2007 - Rapport final. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2011.
10. Arbuckle TE, Davis K, Marro L, Fisher M, Legrand M, LeBlanc A, et al. Phthalate and bisphenol A exposure among pregnant women in Canada--results from the MIREC study. *Environ Int.* 2014;68:55-65.
11. Casas M, Valvi D, Ballesteros-Gomez A, Gascon M, Fernandez MF, Garcia-Esteban R, et al. Exposure to Bisphenol A and Phthalates during Pregnancy and Ultrasound Measures of Fetal Growth in the INMA-Sabadell Cohort. *Environ Health Perspect.* 2015.
12. Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, et al. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ Health Perspect.* 2012;120(3):464-70.
13. Serrano SE, Karr CJ, Seixas NS, Nguyen RH, Barrett ES, Janssen S, et al. Dietary phthalate exposure in pregnant women and the impact of consumer practices. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(6):6193-215.
14. Valvi D, Monfort N, Ventura R, Casas M, Casas L, Sunyer J, et al. Variability and predictors of urinary phthalate metabolites in Spanish pregnant women. *Int J Hyg Environ Health.* 2015;218(2):220-31.
15. Vandentorren S, Guldner L, Oleko A, Bidondo ML, Saoudi A, Fillol C, et al. Dosage des biomarqueurs en maternité dans le cadre de l'enquête pilote Elfe (Etude longitudinale française depuis l'enfance), octobre 2007. France: Production scientifique InVS, 2013 978-2-11-131139-8.

16. Ye X, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe VW, Tiemeier H, et al. Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Hyg Environ Health*. 2009;212(5):481-91.
17. Ye X, Pierik FH, Hauser R, Duty S, Angerer J, Park MM, et al. Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: the Generation R study. *Environ Res*. 2008;108(2):260-7.
18. Wittassek M, Wiesmuller GA, Koch HM, Eckard R, Dobler L, Muller J, et al. Internal phthalate exposure over the last two decades--a retrospective human biomonitoring study. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210(3-4):319-33.
19. Zota AR, Calafat AM, Woodruff TJ. Temporal trends in phthalate exposures: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2010. *Environ Health Perspect*. 2014;122(3):235-41.
20. Castorina R, Bradman A, Fenster L, Barr DB, Bravo R, Vedar MG, et al. Comparison of current-use pesticide and other toxicant urinary metabolite levels among pregnant women in the CHAMACOS cohort and NHANES. *Environ Health Perspect*. 2010;118(6):856-63.
21. Chevrier C, Limon G, Monfort C, Rouget F, Garlantezec R, Petit C, et al. Urinary biomarkers of prenatal atrazine exposure and adverse birth outcomes in the PELAGIE birth cohort. *Environ Health Perspect*. 2011;119(7):1034-41.
22. Shapiro GD, Dodds L, Arbuckle TE, Ashley-Martin J, Ettinger AS, Fisher M, et al. Exposure to organophosphorus and organochlorine pesticides, perfluoroalkyl substances, and polychlorinated biphenyls in pregnancy and the association with impaired glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: The MIREC Study. *Environ Res*. 2016;147:71-81.
23. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2011;119(6):878-85.
24. Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Bidondo ML. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2. Polychlorobiphényles (PCB-NDL) et pesticides. Saint-Maurice: 2013.
25. Frery N, Guldner L, Saoudi A, Zeghnoun A, Falq G, Garnier R. Pyrethroid pesticides exposure among French adults from the French nutrition and health survey (ENNS) International Society for Environmental Epidemiology; August 26-30 Columbia2012.
26. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Saisine n°2006-SA-0287. Avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'imprégnation corporelle en dioxines des forts consommateurs de produits animaux d'origine locale dans le cadre de l'étude InVS-Afssa de novembre 2006. Maisons-Alfort: 2006.
27. Frery N, Deloraine A, Zeghnoun A, Rouviere F, Cordier S, Bard D. Étude sur les dioxines et les furanes dans le lait maternel en France. Saint-Maurice Institut de veille sanitaire, 2000.
28. Frery N, Zeghnoun A, Sarter H, Volatier JL, Falq G, Pascal M, et al. Confounding factors influencing serum dioxin concentrations in the French dioxin and incinerators study. *Organohalogen Compounds*. 2007;69:1013-6.
29. Wittsiepe J, Schrey P, Ewers U, Selenka F, Wilhelm M. Decrease of PCDD/F levels in human blood from Germany over the past ten years (1989-1998). *Chemosphere*. 2000;40(9-11):1103-9.

30. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Saisine n°2011-SA-0118. Avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'interprétation des résultats de l'étude nationale Anses/InVS d'imprégnation aux PCB des consommateurs de poissons d'eau douce. 2011.
31. Chevrier C, Warembourg C, Gaudreau E, Monfort C, Le BA, Guldner L, et al. Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, seafood consumption, and time-to-pregnancy. *Epidemiology*. 2013;24(2):251-60.
32. Anses, Institut de veille sanitaire. Etude d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce. 2011 978-2-11-129277-2.
33. Foster WG, Cheung AP, Davis K, Graves G, Jarrell J, LeBlanc A, et al. Circulating metals and persistent organic pollutant concentrations in Canadian and non-Canadian born primiparous women from five Canadian centres: results of a pilot biomonitoring study. *Sci Total Environ*. 2012;435-436:326-36.
34. Zota AR, Linderholm L, Park JS, Petreas M, Guo T, Privalsky ML, et al. Temporal comparison of PBDEs, OH-PBDEs, PCBs, and OH-PCBs in the serum of second trimester pregnant women recruited from San Francisco General Hospital, California. *Environ Sci Technol*. 2013;47(20):11776-84.
35. Antignac JP, Cariou R, Maume D, Marchand P, Monteau F, Zalko D, et al. Exposure assessment of fetus and newborn to brominated flame retardants in France: preliminary data. *MolNutrFood Res*. 2008;52(2):258-65.
36. Frederiksen M, Thomsen C, Froshaug M, Vorkamp K, Thomsen M, Becher G, et al. Polybrominated diphenyl ethers in paired samples of maternal and umbilical cord blood plasma and associations with house dust in a Danish cohort. *Int J Hyg Environ Health*. 2010;213(4):233-42.
37. Jakobsson K, Fang J, Athanasiadou M, Rignell-Hydbom A, Bergman A. Polybrominated diphenyl ethers in maternal serum, umbilical cord serum, colostrum and mature breast milk. Insights from a pilot study and the literature. *Environ Int*. 2012;47:121-30.
38. Abdelouahab N, Langlois MF, Lavoie L, Corbin F, Pasquier JC, Takser L. Maternal and cord-blood thyroid hormone levels and exposure to polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls during early pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2013;178(5):701-13.
39. Braun JM, Kalkbrenner AE, Just AC, Yolton K, Calafat AM, Sjodin A, et al. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study. *Environ Health Perspect*. 2014;122(5):513-20.
40. Buttke DE, Wolkin A, Stapleton HM, Miranda ML. Associations between serum levels of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and environmental and behavioral factors in pregnant women. *J ExpoSci Environ Epidemiol*. 2013;23(2):176-82.
41. Foster WG, Gregorovich S, Morrison KM, Atkinson SA, Kubwabo C, Stewart B, et al. Human maternal and umbilical cord blood concentrations of polybrominated diphenyl ethers. *Chemosphere*. 2011;84(10):1301-9.
42. Horton MK, Bousleiman S, Jones R, Sjodin A, Liu X, Whyatt R, et al. Predictors of serum concentrations of polybrominated flame retardants among healthy pregnant women in an urban environment: a cross-sectional study. *Environ Health*. 2013;12:23.

43. Cariou R, Veyrand B, Yamada A, Berrebi A, Zalko D, Durand S, et al. Perfluoroalkyl acid (PFAA) levels and profiles in breast milk, maternal and cord serum of French women and their newborns. *Environ Int.* 2015;84:71-81.
44. Fromme H, Mosch C, Morovitz M, Alba-Alejandre I, Boehmer S, Kiranoglu M, et al. Pre- and postnatal exposure to perfluorinated compounds (PFCs). *Environ Sci Technol.* 2010;44(18):7123-9.
45. Hoyer BB, Ramlau-Hansen CH, Obel C, Pedersen HS, Hernik A, Ogniev V, et al. Pregnancy serum concentrations of perfluorinated alkyl substances and offspring behaviour and motor development at age 5-9 years--a prospective study. *Environ Health.* 2015;14:2.
46. Starling AP, Engel SM, Whitworth KW, Richardson DB, Stuebe AM, Daniels JL, et al. Perfluoroalkyl substances and lipid concentrations in plasma during pregnancy among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ Int.* 2014;62:104-12.
47. Velez MP, Arbuckle TE, Fraser WD. Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity: the MIREC study. *HumReprod.* 2015;30(3):701-9.
48. Fort M, Cosin-Tomas M, Grimalt JO, Querol X, Casas M, Sunyer J. Assessment of exposure to trace metals in a cohort of pregnant women from an urban center by urine analysis in the first and third trimesters of pregnancy. *Environ Sci PollutRes Int.* 2014;21(15):9234-41.
49. Jain RB. Effect of pregnancy on the levels of urinary metals for females aged 17-39 years old: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2010. *J ToxicolEnviron Health A.* 2013;76(2):86-97.
50. CDC. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables, Feb,2015. Atlanta: 2015.
51. Fréry NS, A. ; Garnier, R. ; Zeghnoun, A. ; Falq, G. Exposition de la population française aux polluants de l'environnement - Volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé. Tome 1 - Métaux et métalloïdes. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2011.
52. Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2013;51(4):839-49.
53. Santé Canada. Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 2 (2009-2011). Ottawa (Ontario) 2013.
54. Callan AC, Hinwood AL, Ramalingam M, Boyce M, Heyworth J, McCafferty P, et al. Maternal exposure to metals--concentrations and predictors of exposure. *Environ Res.* 2013;126:111-7.
55. Akesson A, Berglund M, Schutz A, Bjellerup P, Bremme K, Vahter M. Cadmium exposure in pregnancy and lactation in relation to iron status. *Am J Public Health.* 2002;92(2):284-7.
56. Paschal DC, Ting Bg Fau - Morrow JC, Morrow Jc Fau - Pirkle JL, Pirkle JI Fau - Jackson RJ, Jackson Rj Fau - Sampson EJ, Sampson Ej Fau - Miller DT, et al. Trace metals in urine of United States residents: reference range concentrations. *Environmental research.* 1998;76(0013-9351 (Print)):9.
57. Hansen S, Nieboer E, Sandanger TM, Wilsgaard T, Thomassen Y, Veyhe AS, et al. Changes in maternal blood concentrations of selected essential and toxic elements during and after pregnancy. *J Environ Monit.* 2011;13(8):2143-52.

58. Barany E, Bergdahl IA, Bratteby LE, Lundh T, Samuelson G, Skerfving S, et al. Iron status influences trace element levels in human blood and serum. *Environ Res.* 2005;98(2):215-23.
59. Flanagan PR, Haist J, Valberg LS. Comparative effects of iron deficiency induced by bleeding and a low-iron diet on the intestinal absorptive interactions of iron, cobalt, manganese, zinc, lead and cadmium. *J Nutr.* 1980;110(9):1754-63.
60. Drouillet-Pinard P, Huel G, Slama R, Forhan A, Sahuquillo J, Goua V, et al. Prenatal mercury contamination: relationship with maternal seafood consumption during pregnancy and fetal growth in the 'EDEN mother-child' cohort. *Br J Nutr.* 2010;104(8):1096-100.
61. Huel G, Sahuquillo J, Debotte G, Oury JF, Takser L. Hair mercury negatively correlates with calcium pump activity in human term newborns and their mothers at delivery. *Environ Health Perspect.* 2008;116(2):263-7.
62. Pouzaud F, Ibbou A, Blanchemanche S, Grandjean P, Krempf M, Philippe HJ, et al. Use of advanced cluster analysis to characterize fish consumption patterns and methylmercury dietary exposures from fish and other sea foods among pregnant women. *J ExpoSci Environ Epidemiol.* 2010;20(1):54-68.
63. Castano A, Cutanda F, Esteban M, Part P, Navarro C, Gomez S, et al. Fish consumption patterns and hair mercury levels in children and their mothers in 17 EU countries. *Environ Res.* 2015.
64. McDowell MA, Dillon CF, Osterloh J, Bolger PM, Pellizzari E, Fernando R, et al. Hair mercury levels in U.S. children and women of childbearing age: reference range data from NHANES 1999-2000. *Environ Health Perspect.* 2004;112(11):1165-71.
65. Haut conseil de santé p. Détermination de nouveaux objectifs de gestion des expositions au plomb - Synthèse et recommandations. 2014.
66. Gottot S, Alberti C, Krerbi B, Verdier C. Enquête de prevalence du saturnisme chez la femme enceinte et son nouveau-né : pertinence d'un dépistage systématique. Service de santé publique, Hôpital Robert Debré, 2014.
67. Smargiassi A, Takser L, Masse A, Sergerie M, Mergler D, St-Amour G, et al. A comparative study of manganese and lead levels in human umbilical cords and maternal blood from two urban centers exposed to different gasoline additives. *SciTotalEnviron.* 2002;290(1-3):157-64.
68. Yazbeck C, Cheymol J, Dandres AM, Barbéry-Couroux AL. Intoxication au plomb chez la femme enceinte et le nouveau-né : bilan d'une enquête de dépistage. 2006.
69. Bierkens J, Smolders R, Van HM, Cornelis C. Predicting blood lead levels from current and past environmental data in Europe. *SciTotalEnviron.* 2011;409(23):5101-10.
70. Lakind JS, Levesque J, Dumas P, Bryan S, Clarke J, Naiman DQ. Comparing United States and Canadian population exposures from National Biomonitoring Surveys: bisphenol A intake as a case study. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2012;22(3):219-26.
71. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Kolossa-Gehring M. The German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health.* 2007;210(3-4):373-82.
72. Siest G, Henny J, Gräsbeck R, Wilding P, Petitclerc C, Queraltó Josep M, et al. The theory of reference values: an unfinished symphony. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2013. p. 47.

73. Ewers U, Krause C, Schulz C, Wilhelm M. Reference values and human biological monitoring values for environmental toxins. Report on the work and recommendations of the Commission on Human Biological Monitoring of the German Federal Environmental Agency. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72(4):255-60.
74. HCSP. Expositions au plomb : détermination de nouveaux objectifs de gestion. Paris: Haut Comité de Santé Publique, 2013 Juin 2014. Report No.
75. Etchevers A, Bretin P, Lecoffre C, Bidondo ML, Le Strat Y, Glorennec P, et al. Blood lead levels and risk factors in young children in France, 2008-2009. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(4-5):528-37.
76. Saravanabhavan G, Werry K, Walker M, Haines D, Malowany M, Khoury C. Human biomonitoring reference values for metals and trace elements in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2007-2013. *Int J Hyg Environ Health*. 2016.
77. Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Haematol*. 1985;14(3):601-12.
78. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):209-14.
79. Milman N. Iron and pregnancy--a delicate balance. *Annals of hematology*. 2006;85(9):559-65.
80. Rukuni R, Knight M, Murphy MF, Roberts D, Stanworth SJ. Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy: a structured review and gap analysis against UK national screening criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:269.
81. Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, Hargis GK. Calcium metabolism in normal pregnancy: a longitudinal study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1979;133(7):781-90.
82. Braun JM, Smith KW, Williams PL, Calafat AM, Berry K, Ehrlich S, et al. Variability of urinary phthalate metabolite and bisphenol A concentrations before and during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2012;120(5):739-45.
83. Arbuckle TE. Maternal-infant biomonitoring of environmental chemicals: the epidemiologic challenges. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(10):931-7.
84. Poulson OM, Holst E, Christensen JM. Calculation and application of coverage intervals for biological reference values (Technical Report). *Pure and Applied Chemistry* 1997. p. 1601.
85. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved Recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1987;25(5):337-42.
86. CDC. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: GA: CDC, 2009 28 June 2016. Report No.
87. Rambaud L, Saoudi A, Zeghnoun A, Dereumeaux C, Fillol C. Elaboration de valeurs de références d'exposition à partir de données de biosurveillance Saint-Maurice, France: Santé publique France, 2017 2017. Report No.

88. Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, Berat B, de Crouy-Chanel P, Zaros C, et al. Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environ Int.* 2016;97:56-67.
89. Covaci A, Den Hond E, Geens T, Govarts E, Koppen G, Frederiksen H, et al. Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: Overall results and determinants of exposure. *Environ Res.* 2015;141:77-85.
90. Saoudi A, Zeghnoun A, Bidondo ML, Garnier R, Cirimele V, Persoons R, et al. Urinary arsenic levels in the French adult population: the French National Nutrition and Health Study, 2006-2007. *Sci Total Environ.* 2012;433:206-15.
91. Ettinger AS, Arbuckle TE, Fisher M, Liang CL, Davis K, Cirtiu CM, et al. Arsenic levels among pregnant women and newborns in Canada: Results from the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) cohort. *Environ Res.* 2017;153:8-16.
92. Cullen E, Evans DS, Davidson F, Burke P, Burns D, Flanagan A, et al. Mercury exposure in Ireland: results of the DEMOCOPHES human biomonitoring study. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(9):9760-75.
93. Fréry N, Moisan F, Schwaab Y, Garnier R. Exposition des salariés à de multiples nuisances cancérigènes en 2010. *Bull Épidémiol Hebd.* 2017;13:242-9.