

Expositions des femmes enceintes en Bretagne (2002-2006) à l'aide de marqueurs biologiques

Cécile CHEVRIER*, Sylvaine CORDIER*

Résumé

L'étude PÉLAGIE a été mise en place pour répondre aux préoccupations de santé, en particulier celle des enfants, dues à la présence de composés toxiques dans nos environnements quotidiens. Il s'agit d'une cohorte d'environ 3 500 mères-enfants suivis en Bretagne depuis 2002. Pour évaluer les expositions prénatales à différents contaminants d'intérêt, des dosages chimiques ont été mis en place dans les prélèvements biologiques (urines et cheveux maternels, sang de cordon) collectés auprès des participantes. La cohorte PÉLAGIE montre que la majorité des prélèvements biologiques des femmes enceintes en Bretagne contiennent de nombreux contaminants chimiques, tels que des métabolites de solvants, des pesticides, des métabolites de phtalates, des polychlorobiphényles et du méthylmercure. Il s'agit à la fois de contaminants contemporains et interdits (mais persistants). Les résultats de la cohorte PÉLAGIE sont en adéquation avec d'autres études européennes ou américaines. L'ensemble de ces résultats suggère ainsi que les fœtus sont exposés de façon répétée et simultanée à de multiples molécules potentiellement toxiques pour leur développement. La prise de conscience de l'ubiquité de ces expositions humaines doit permettre ainsi de limiter les expositions des femmes enceintes et des enfants.

Mots-clés

Biosurveillance humaine. Femmes enceintes. Fœtus. Cohorte. Polluants chimiques.

Abstract

The main aim of the PELAGIE cohort is to determine the consequences of exposure during pregnancy to chemical pollutants on reproduction and child development. The cohort has been set in 2002 in Brittany. It included approximately 3500 pregnant women enrolled early during pregnancy and a follow-up of the environment and the health of these children. To assess prenatal exposures to environmental pollutants, we used several tools including biomarkers of exposure. Chemical analyses were carried out on maternal urine samples collected during pregnancy, and on cord blood samples and maternal hair samples collected at birth. The main pollutants of interest in the cohort are chemicals that have been suspected to be toxic for reproduction or/and development. They are some herbicides known to be used on corn crops in Brittany, several organophosphorous insecticides that have been used in agricultural activities and in domestic uses, some solvents including glycol ethers, several persistent organic pollutants for which the diet is currently thought to be the main exposure pathway and mercury. The cohort has observed that the majority of the biological samples of the pregnant women contained several of these compounds, some of these compounds being detected in all samples such as urinary metabolites of organophosphorous insecticides, urinary metabolites of some phthalates, some congeners of polychlorobiphenyls (PCBs) in cord blood samples and methylmercury in hair samples. These results are consistent with biomonitoring data from other European and American studies. Finally, all together suggest that the fetuses are continuously and simultaneously exposed to multiple chemicals that are potentially toxic for their development, and they thus report ubiquitous exposure to multiple chemicals during a sensitive period of development. Biomonitoring data should be used to enhance our understanding of risks among our population and to inform further policy and research activities.

Keywords

Human biomonitoring. Pregnant. Foetus. Cohorts. Chemical pollutants.

* INSERM, IRSET U1085 – Université de Rennes I – Rennes, France.
cecile.chevrier@rennes.inserm.fr – sylvaine.cordier@rennes.inserm.fr

1. Contexte

De nombreuses études indiquent la présence de composés toxiques dans nos environnements contemporains. Pour certains toxiques, comme le plomb et le mercure, des expositions pendant la grossesse et pendant l'enfance ont un impact aujourd'hui reconnu sur le développement de l'enfant. Or le nombre de produits potentiellement mis en cause tend à s'accroître [1]. Diverses études suggèrent que les conséquences des expositions prénatale ou post-natale précoces à des agents chimiques ne se limiteraient pas à celles visibles à la naissance mais pourraient être détectées jusque dans l'enfance ou même à l'âge adulte [2-3]. Entre autres, le système nerveux central est particulièrement sensible à l'exposition à des substances neurotoxiques au cours de son long développement pré- et postnatal, et les conséquences de moindres performances ou de troubles de l'apprentissage à l'âge scolaire constituent un handicap pour l'individu et pour la société dans son ensemble.

L'étude PÉLAGIE (Perturbateurs endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance) a été mise en place en 2002 en Bretagne pour répondre aux questions des impacts possibles des expositions pendant la grossesse à des contaminants chimiques environnementaux et professionnels sur le développement intra-utérin et le développement de l'enfant. Elle a ainsi permis de décrire les niveaux d'exposition des femmes enceintes bretonnes à un large éventail de molécules chimiques potentiellement toxiques pour le fœtus et son développement.

2. La cohorte PÉLAGIE

2.1 Inclusion et recueil de données

L'étude PÉLAGIE est une étude de cohorte mère-enfant ; elle a inclus près de 3 500 femmes enceintes tôt au cours de leur grossesse, résidentes de Bretagne (majoritairement Ille-et-Vilaine et Côtes-d'Armor) venues consulter entre 2002 et 2006 dans l'un des cabinets de gynécologie ou échographie participant à l'étude. L'environnement et la santé de ces femmes et de leurs enfants sont ainsi suivis régulièrement (pendant la grossesse, à la naissance, aux deux ans et aux six ans des enfants...).

Des questionnaires sont adressés aux familles pour recueillir diverses données, et des prélèvements biologiques sont collectés avec pour objectif d'évaluer les niveaux d'exposition de la population à différents toxiques à l'aide de dosages chimiques. Le protocole de l'étude incluait en particulier la collecte d'urines du matin en début de grossesse, puis, au moment de l'accouchement, divers prélèvements étaient effectués : un échantillon de sang du cordon ombilical, une mèche de cheveux de la mère, et un fragment de placenta. Une sous-cohorte d'environ 600 familles participantes a été choisie aléatoirement dans la cohorte pour la mise en place de ces dosages coûteux [4-5].

Les avis du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) ont été obtenus pour chacun des suivis organisés.

2.2 Description des femmes enceintes incluses dans la cohorte

Parmi les 3 421 femmes enceintes incluses dans la cohorte PÉLAGIE, la caractéristique la plus remarquable est un niveau d'études élevé puisque 62 % des participantes rapportent avoir étudié pendant au moins deux ans après le baccalauréat. Dans l'enquête nationale périnatale 2003, 44 % des femmes venant d'accoucher dans l'Ouest de la France avaient un niveau d'études supérieures, il est probable que ce pourcentage est encore plus élevé pour l'Ille-et-Vilaine et les résidentes de la ville de Rennes [6].

Environ 29 % de femmes de la cohorte PÉLAGIE ont déclaré fumer en début de grossesse, parmi lesquelles plus de la moitié déclarait avoir arrêté de fumer au cours du premier trimestre de grossesse avant la consultation chez le médecin participant. Ce pourcentage est inférieur à celui observé dans la même enquête dans laquelle 36 % déclaraient fumer avant la grossesse, elles n'étaient plus que 22 % en fin de grossesse. Dans notre population, une consommation d'alcool régulière a été rapportée pour 15 % des femmes ; une grande majorité des femmes (85 %) déclarait avoir un travail au moment de leur inclusion dans l'étude (61 % dans l'enquête périnatale en début de grossesse).

Des échantillons d'urines ont été recueillis pour la majorité des femmes (> 95 %). Un prélèvement de cheveux était disponible pour 60 % d'entre elles, un prélèvement de sang du cordon pour 55 % d'entre elles et un fragment de placenta pour 57 % d'entre elles.

3. Données d'exposition aux polluants chimiques à l'aide de marqueurs biologiques

Différentes classes de molécules chimiques potentiellement toxiques pour la reproduction et le développement neuropsychologique ont fait l'objet de recherches dans les prélèvements biologiques des femmes enceintes de la cohorte PÉLAGIE. Certains de ces résultats ont été à ce jour publiés dans des revues scientifiques internationales et communiqués dans divers colloques et conférences ; ceux-ci seront donc présentés brièvement dans cet article.

3.1 Herbicides

3.1.1 Utilisés dans les cultures de maïs

Parce que la région Bretagne est soumise à des activités agricoles intensives, les pesticides sont des contaminants environnementaux d'un intérêt majeur pour la cohorte PÉLAGIE. Une fois déposées dans

notre environnement, les molécules de pesticides utilisés aujourd'hui se déplacent et se dégradent en quelques heures, semaines ou mois. Toutefois, de nombreuses enquêtes font état régulièrement ou ponctuellement de traces de pesticides et de leurs produits de dégradation dans notre environnement : sol, air, eau des rivières, eau du robinet, air intérieur... La culture de maïs étant répandue en Bretagne, les recherches se sont portées sur les principaux herbicides utilisés sur ces cultures : acétochlore, alachlore, métolachlore, atrazine et simazine. L'atrazine et la simazine sont interdits en France depuis fin 2003 alors que, dans le monde, l'atrazine est encore l'un des herbicides les plus utilisés. Malgré cela, leurs produits de dégradation se déplacent dans les eaux et leur présence persiste quelques années dans l'environnement.

Des analyses chimiques ont été réalisées sur 579 échantillons urinaires de la sous-cohorte par l'Institut IDHESA (Plouzané, Finistère), à partir d'un volume maximal de 10 ml d'urine, en utilisant la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse triple quadrupole (LC/MSMS) après extraction liquide-solide.

Les résultats mettent en évidence de rares traces urinaires d'exposition à l'atrazine (6 %) et à la simazine (8 %) et, plus fréquemment, la présence de leurs formes dégradées (20 à 40 %). Les autres herbicides ont été détectés dans 9 % à 25 % des échantillons urinaires avec des niveaux médians inférieurs à ceux observés pour l'atrazine et la simazine [4, 7].

À l'aide des biomarqueurs d'exposition aux herbicides du maïs, l'étude PÉLAGIE a suggéré un impact néfaste d'une exposition pendant la grossesse à l'atrazine sur la croissance intra-utérine, malgré les niveaux faibles de contamination environnementale [4]. Ce résultat apparaît potentiellement préoccupant pour les populations des pays dans lesquels l'utilisation de l'atrazine est encore autorisée. En revanche, aucun impact néfaste de l'acétochlore, le seul herbicide parmi ces cinq molécules étudiées encore autorisé sur le marché français, n'a été observé sur la croissance intra-utérine dans l'étude.

3.1.2 Dans les usages des particuliers (Glyphosate)

Si aujourd'hui les herbicides sont essentiellement utilisés par le secteur agricole, ils sont également présents dans certains produits à usages professionnels (entretien des routes, voies ferrées, parcs, sites industriels) et à usage domestique (traitement des jardins et des maisons).

Pour valider la présence ou non d'herbicides dans les urines des femmes en lien avec leurs usages domestiques, nous avons sélectionné un sous-groupe de 47 femmes de la cohorte PÉLAGIE ayant utilisé des herbicides sur les pelouses ou sur les allées de leur habitation en début de grossesse. L'intérêt s'est porté en particulier sur le glyphosate et de son principal métabolite AMPA (acide aminométhyl-phosphonique), molécule incluse dans les princi-

Tableau 1.
Pourcentage de détection et niveaux d'exposition au glyphosate, à l'AMPA et totale (en nmole/L) des 47 prélèvements d'urine des femmes ayant déclaré l'usage d'herbicides sur leur pelouse/allée de leur habitation dans la cohorte PÉLAGIE.

En nmole/L (n = 47)	n (> LQ)	% (> LQ)	Médiane	Min.	Max.
Glyphosate	20	43 %	1.2	0.4	4.5
AMPA	17	36 %	2.8	0.5	11.0
Σ (Glyphosate, AMPA)	21	45 %	3.2	0.4	14.5

LQ : limite de quantification

aux produits désherbants à destination du grand public (exemple : RoundUp®). Les analyses chimiques ont été réalisées par l'Institut IDHESA (Plouzané, Finistère).

Une exposition au glyphosate est détectée pour près de la moitié (45 %) des femmes déclarant l'usage de désherbant à leur domicile (tableau 1). La contribution à l'exposition totale du métabolite AMPA est deux fois plus forte que celle du glyphosate en concentration molaire, suggérant l'importance de mesurer les concentrations urinaires de ce métabolite pour évaluer l'exposition au glyphosate. Aucun facteur lié aux modes d'usage de désherbant (tels que l'utilisateur, la fréquence, la forme du produit, etc.) n'apparaît cependant déterminant du taux de détection ou du niveau urinaire de cette exposition.

3.2 Solvants

Les solvants sont présents dans de nombreux produits tels que les colles, les peintures, les vernis, les encres, les produits d'entretien... Certains d'entre eux ont été reconnus comme toxiques pour le développement chez l'animal. Principalement absorbés par les voies respiratoires ou la peau, les solvants ont la propriété de passer la barrière placentaire et, de ce fait, de pouvoir nuire au fœtus. Or l'exposition aux solvants est l'exposition chimique la plus fréquente chez les salariés à l'heure actuelle.

L'étude PÉLAGIE a montré que l'exposition professionnelle des mères aux solvants en début de grossesse, mesurée par une matrice emploi-exposition ou par les déclarations des mères recueillies en début de grossesse par questionnaire, est associée à un doublement du risque de malformations congénitales [8]. Des analyses plus fines suggèrent en particulier qu'une exposition aux éthers de glycol augmenterait le risque de fentes orales (malformation des lèvres et du palais) [8].

Afin de compléter ces mesures d'exposition dites « indirectes » et d'affiner les résultats présentés ci-dessus, des dosages chimiques de métabolites de certains solvants (éthers de glycol et solvants chlorés) ont été réalisés sur 451 échantillons urinaires au laboratoire de toxicologie et de génopathie du CHRU de Lille. Les métabolites urinaires ont été dosés par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS).

Notre étude rapporte la présence de différents métabolites d'éthers de glycol (de 7 % à 96 %) et de solvants chlorés (de 5 % à 6 %) dans les urines de femmes enceintes [9]. Leur présence dans les urines a de plus été associée à l'usage de produits pouvant contenir des solvants comme les produits d'entretien (éthers de glycol et solvants chlorés), les produits cosmétiques (éthers de glycol) et les peintures et les décapants (éthers de glycol). Ces associations avec des produits manipulés au travail expliquent en partie les taux de détection plus importants chez les femmes classées comme professionnellement exposées aux solvants dans notre étude, comme les infirmières, les aides-soignantes, les femmes de ménage, les coiffeuses et les esthéticiennes.

3.3 Polluants émergents : les phtalates

Les phtalates sont des substances chimiques très largement produites et présentes dans notre environnement. Ils sont utilisés en particulier dans l'industrie des matières plastiques (revêtements de sol et murs, emballages alimentaires, appareillage médical souple, en particulier pour les phtalates de poids moléculaire élevé) et les cosmétiques (crèmes, parfums, pour les phtalates de bas poids moléculaire), ou en tant qu'agents surfactants présents dans les détergents.

Les études expérimentales *in vitro* et chez l'animal ont montré que certains phtalates et phénols agissent

comme perturbateurs endocriniens et sont susceptibles de causer des effets sanitaires à court ou long terme après une exposition durant la vie intra-utérine.

Le dosage des biomarqueurs d'exposition aux phtalates et aux phénols et des concentrations de créatinine dans les urines des femmes de la cohorte PÉLAGIE a été effectué par le laboratoire de santé environnementale des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) basé à Atlanta (Georgia, USA), dans le cadre d'un projet commun avec la cohorte mère-enfant EDEN [10].

Les résultats suggèrent qu'en France les femmes enceintes sont couramment exposées à ces composés : la majorité des métabolites de phtalates (composés non persistants) a été détectée dans au moins 95 % des échantillons urinaires de la population (tableau 2). Les concentrations les plus élevées ont été retrouvées pour les métabolites des phtalates de bas poids moléculaire, en particulier le diethyl-phtalate (DEP, utilisé dans les produits de soin et le revêtement de certains médicaments), composé-parent du mEP. Une exposition très fréquente aux phtalates et une prédominance de l'exposition au DEP ont été rapportées similairement chez les femmes enceintes d'autres régions françaises issues de la cohorte EDEN (communication personnelle C. Philippat et R. Slama) et de différents pays européens, tels que les Pays-Bas ou l'Espagne [11, 12].

Tableau 2.
Fréquence de détection et niveaux urinaires de métabolites de phtalates chez les femmes enceintes de la cohorte PÉLAGIE et d'autres études françaises et européennes.

	PELAGIE (Bretagne) (n = 63, 2002-2006)			EDEN (Poitiers) (n = 68, 2003-2004)		EDEN (Nancy) (n = 75)		Espagne (n = 118) 2004-2008		Pays-Bas/Rotterdam (n = 100) 2002-2006	
	LD (µg/L)	% (> LD)	Médiane	%	Médiane	%	Médiane	%	Médiane	%	Médiane
Métabolites de phtalates (µg/L)											
mEHP	1,2	92,1	6,7	91,2	7,3	93,3	7,9	84,9	4,4	96	6,9
mEOHP	0,7	100	26,0	100	20,9	98,7	22,9	100	15,7	100	14,5
mECPP	0,6	100	43,5	100	42,5	100	48,1	100	32,2	100	18,4
mEHHP	0,7	100	31,8	100	27,9	100	34,0	100	17,3	100	14
mCPP	0,2	98,4	2,1	98,5	2,3	98,7	3,4	97,5	1,5	94	1
mBzP	0,3	100	23,4	100	28,9	100	27,8	99,2	10,5	100	7,5
mCNP	0,6	98,4	1,7	89,7	1,9	94,7	2,4	96,6	2,8		
mCOP	0,7	92,1	2,2	95,6	4,1	93,3	4,0	97,5	4,0		
mEP	0,8	100	147,0	100	204,5	100	171,0	100	324	97	117
miBP	0,3	100	45,7	100	38,5	100	70,2	100	29,9	100	42,1
mBP	0,6	100	45,0	100	53,4	100	69,2	100	27,5	100	42,7
Somme de phtalates (nmol/L)											
∑ DEHP ^a		100	366,9	100	327,6	100	409,3				
∑ Haut PM ^b		100	540,9	100	549,3	100	609,4				
∑ Bas PM ^c		100	1 271,0	100	1 786,0	100	2 398,1				

LD : limite de détection ; PM : poids moléculaire ; MBP : mono-n-butyl phtalate ; MBzP : monobenzyl phtalate ; MCNP : monocarboxy-isononyl phtalate ; MCOP : monocarboxy-isoocetyl phtalate ; MCPP : mono(3-carboxypropyl) phtalate ; MECPP : mono(2-ethyl-5-carboxypentyl) phtalate ; MEHHP : mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phtalate ; MEHP : mono(2-ethylhexyl) phtalate ; MEOHP : mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phtalate ; MEP : monoethyl phtalate ; MIBP : mono-isobutyl phtalate.

^a DEHP : di-2-ethylhexyl phtalate (mEHP, mEOHP, mEHHP, mECPP).

^b Phtalates de haut poids moléculaire (mCNP, mCOP, mECPP, mEHHP, mEOHP, mEHP, mBzP, mCPP).

^c Phtalates de bas poids moléculaire (mEP, mBP, miBP).

Tableau 3. Description des niveaux d'insecticides organochlorés, de polychlorobiphényles et de retardateurs de flamme bromés mesurés dans le sang du cordon des 396 naissances de la sous-cohorte PÉLAGIE (Bretagne, 2002-2006).

Composés	> LD		n	%	En µg/L (percentiles calculés sur toutes les valeurs détectées ou non)				En ng/g lipides (percentiles calculés sur toutes les valeurs détectées ou non)										
	LD	n			p25	médiane	p75	p90	max	p25	médiane	p75	p90	max					
Insecticides organochlorés																			
alphaHCH	0,01	1	0,3	< LD	< LD	< LD	0,02	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	5,1
betaHCH	0,01	389	98,2	0,03	0,04	0,06	0,09	0,57	7,8	11,6	19,4	31,0	150,0						
gammaHCH	0,01	45	11,4	< LD	< LD	< LD	0,01	0,14	< LD	< LD	< LD	4,0	17,9						
Hexachlorobenzene (HCB)	0,02	295	74,5	< LD	0,03	0,05	0,07	0,20	< LD	8,2	15,1	25,0	83,3						
Heptachlor	0,01	0	0																
Heptachlorepoxyde	0,01	194	49,0	< LD	< LD	0,01	0,02	0,04	< LD	< LD	3,8	7,4	15,7						
alphaEndosulfan	0,01	38	9,6	< LD	< LD	< LD	< LD	0,05	< LD	< LD	< LD	< LD	21,9						
betaEndosulfane	0,01	0	0																
Aldrin	0,02	0	0																
Dieldrin	0,02	62	15,7	< LD	< LD	< LD	0,02	0,18	< LD	< LD	< LD	5,2	44,1						
ppDDE	0,02	320	80,8	0,10	0,19	0,30	0,44	12,00	21,2	47,1	88,9	155,6	1 137,9						
ppDDT	0,02	13	3,3	< LD	< LD	< LD	< LD	0,69	< LD	< LD	< LD	< LD	175,9						
opDDE	0,01	0	0																
opDDT	0,02	0	0																
Polychlorobiphényles (PCBs)																			
PCB74	0,02	1	0,3	< LD	< LD	< LD	< LD	0,17	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	28,8					
PCB99	0,02	31	7,8	< LD	< LD	< LD	< LD	0,09	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	25,6					
PCB101	0,02	1	0,3	< LD	< LD	< LD	< LD	0,02	< LD	< LD	< LD	< LD	10,2						
PCB118	0,01	387	97,7	0,02	0,03	0,04	0,05	0,20	4,4	7,7	11,9	19,7	66,7						
PCB138	0,01	394	99,5	0,04	0,06	0,09	0,13	0,50	11,3	16,9	28,6	42,4	227,3						
PCB153	0,01	394	99,5	0,07	0,11	0,16	0,21	0,73	19,2	29,1	48,0	71,4	331,8						
PCB170	0,01	372	93,9	0,02	0,02	0,04	0,05	0,24	3,9	6,7	10,7	16,9	109,1						
PCB180	0,01	393	99,2	0,05	0,07	0,10	0,15	0,61	12,3	19,7	31,6	47,9	277,3						
PCB183	0,01	129	32,6	< LD	< LD	0,01	0,02	0,09	< LD	< LD	2,9	5,0	42,7						
PCB187	0,01	287	72,5	< LD	0,01	0,02	0,03	0,20	< LD	3,2	5,9	9,6	90,9						
PCB194	0,01	139	35,1	< LD	< LD	< LD	0,02	0,07	< LD	< LD	< LD	5,2	33,2						
PCB203	0,01	46	11,6	< LD	0,01	0,01	0,01	0,04	< LD	1,6	2,3	3,1	19,5						
Somme (PCB118, 138, 153, 170, 180)*		394	99,5	0,21	0,30	0,42	0,58	2,17	51,1	79,0	131,4	194,2	984,1						
Retardateurs de flamme bromés																			
PBDE28	0,03	0	0																
PBDE47	0,01	8	2,0	< LD	< LD	< LD	< LD	0,19	< LD	< LD	< LD	< LD	< LD	41,3					
PBDE99	0,01	12	3,0	< LD	< LD	< LD	< LD	0,62	< LD	< LD	< LD	< LD	121,6						
PBDE100	0,01	2	0,5	< LD	< LD	< LD	< LD	0,10	< LD	< LD	< LD	< LD	19,6						
PBDE153	0,01	2	0,5	< LD	< LD	< LD	< LD	0,12	< LD	< LD	< LD	< LD	23,5						
PBDE154	0,02	1	0,3	< LD	< LD	< LD	< LD	0,08	< LD	< LD	< LD	< LD	15,3						
PBDE183	0,02	0	0																
PBDE209	0,05	120	30,3	< LD	< LD	0,07	0,25	2,70	< LD	< LD	17,9	58,1	1 080,0						
HBGD	0,1	3	0,8	< LD	< LD	< LD	< LD	0,20	< LD	< LD	< LD	< LD	74,1						
PBB153	0,02	0	0																

LD : limite de détection ; HCH : hexachlorocyclohexane ; PBDE : polybromodiphényléther ; HBGD : hexabromocyclohexane ; PBB : polybromobiphényles ; * valeurs non détectées remplacées par LD/2.

3.4 Polluants organiques persistants (POPs)

Les pesticides organochlorés (tels que DDT, lindane interdit depuis 1998 mais régulièrement retrouvés dans l'air breton) et les polychlorobiphényles (PCBs) sont aujourd'hui interdits à l'utilisation en France. Cependant, ils sont des contaminants persistants de l'environnement (durant plusieurs décennies) et ont de plus la propriété de s'accumuler dans les tissus adipeux des organismes vivants. Ces composés traversent la barrière placentaire engendrant ainsi un risque potentiel pour le fœtus. Pour la majorité d'entre eux ou de leurs métabolites, les expérimentations animales ont démontré une toxicité pour l'embryon. Les retardateurs de flamme bromés sont des produits chimiques issus d'activités humaines contemporaines, incorporés dans les matières plastiques de biens de consommation à usages domestiques et industriels (ordinateurs, télévisions, appareils électriques, intérieurs de voitures et d'avions, textiles...) dans le but de réduire les risques d'incendie, par exemple en cas de surchauffe d'appareils électriques. Différentes formes de retardateurs de flamme bromés existent, incluant les polybromodiphényléthers (PBDE) et les polybromodiphényles (PBB). Depuis 2006, ces deux formes de retardateurs de flamme bromés sont incluses par une directive européenne dans la liste de substances interdites dans les nouveaux équipements électriques et électroniques mis sur le marché.

Plusieurs travaux réalisés en Europe et en Amérique du Nord montrent la présence de ces produits organochlorés et bromés dans l'environnement et les tissus animaux et humains, en particulier dans le sang du cordon, le sang et le lait maternel chez les femmes en âge de procréer [13-18].

Dans la cohorte PÉLAGIE, des dosages des insecticides organochlorés, de PCBs et de retardateurs de flamme bromés ont été réalisés à partir d'échantillons de sérum (4 ml) issu du sang de cordon collecté à la naissance pour 396 des naissances de la sous-cohorte (66 %) par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse au Centre de Toxicologie de Québec (Institut National de Santé Publique, Québec, Canada).

Nous avons observé dans la cohorte PÉLAGIE que les insecticides organochlorés les plus fréquemment détectés sont le beta-hexachlorocyclohexane (HCH), le p,p'-DDE et l'hexachlorobenzène (HCB) (tableau 3). Les niveaux médians les plus élevés sont observés pour le p,p'-DDE, quatre fois plus élevés que ceux du beta-HCH et de l'HCB. Les congénères PCB 118, 138, 153, 170, et 180 sont très fréquemment détectés (> 90 % des échantillons). Les niveaux médians les plus élevés sont observés pour les PCBs 153, 180 et 138. Le niveau médian observé de la somme de ces PCBs dans les échantillons est supérieur à celui du p,p'-DDE. Enfin, très peu de composés bromés ont été détectés dans les sérums issus du sang de cordon des 396 enfants de la sous-cohorte PÉLAGIE. Le PBDE209, composé hautement bromé, est le composé bromé le plus souvent détecté. Il est présent dans 30 % des échantillons de sérum. Ces

faibles pourcentages de détection des composés bromés peuvent s'expliquer par l'utilisation d'un petit volume de sérum issu du sang de cordon, peu riche en lipides, comme le suggèrent Antignac *et al.* [19], et par des limites de détection encore trop hautes pour certains PBDEs.

Une comparaison des niveaux d'exposition à ces composés chlorés et bromés observés dans la cohorte PÉLAGIE a été réalisée avec ceux d'autres études européennes présentant des mesures d'exposition réalisées aussi à partir de sang du cordon sur un effectif suffisant (> 30 environ) et avec un échantillonnage en population générale (> 1995) (tableaux 4, 5 et 6). D'après cette littérature, des insecticides organochlorés ont été mesurés dans le sang de cordon de nouveau-nés de six régions européennes des trois pays Allemagne, Espagne et France (tableau 4). L'étude PÉLAGIE présente des niveaux médians et/ou maximaux parmi les plus faibles. Les niveaux les plus proches à ceux décrits dans l'étude PÉLAGIE sont observés pour une population espagnole (Valence) et pour une population niçoise (p,p'-DDE), sur des périodes d'étude similaires. Les PCBs ont été mesurés dans le sang de cordon de nouveau-nés de cinq pays européens les Pays-Bas, l'Espagne, la Pologne, la Belgique et la France (tableau 5). Les niveaux observés dans ces études européennes sont de façon générale tous comparables, excepté pour l'étude polonaise qui observe des niveaux médians entre trois et sept fois plus élevés que ceux de PÉLAGIE. Enfin, des retardateurs de flamme bromés ont été mesurés dans le sang de cordon de nouveau-nés de six régions européennes des pays d'Espagne, du Danemark, de la Belgique et de la France (tableau 6). L'étude PÉLAGIE n'ayant que peu de valeurs détectées, seuls les niveaux maximums ont pu être comparés : nous observons ainsi que l'étude PÉLAGIE présente les niveaux maximums les plus élevés. Pour le PBDE209, les deux études françaises ([19] et PÉLAGIE) ont des niveaux médians supérieurs (d'un facteur 10 au moins) à ceux observés dans l'étude espagnole le mesurant.

Enfin, nous observons dans la cohorte de façon attendue que les niveaux des composés organochlorés (insecticides et PCBs) observés dans le sang de cordon augmentent avec l'âge de la mère (excepté pour l'heptachlorepoxyde). De même, les niveaux d'insecticides organochlorés semblent augmenter avec l'indice de masse corporelle de la mère, alors que les niveaux de PCBs semblent diminuer (en concordance avec Koppen *et al.* [16]). Alors que la voie alimentaire est la principale voie d'exposition envisagée pour les composés organochlorés étudiés, peu de corrélation est observée entre les niveaux sériques de ces composés et les différents comportements alimentaires qui peuvent être étudiés dans la cohorte PÉLAGIE, excepté une légère augmentation des niveaux de PCBs avec les consommations de poissons et de crustacés. Aucune différence évidente des niveaux de PBDE209 n'est observée avec l'âge de la mère et une diminution des niveaux de PBDE209 est suggérée avec l'indice de masse corporelle de la mère.

Tableau 4. Comparaison des niveaux d'insecticides organochlorés mesurés à partir du sang de cordon dans la sous-cohorte PÉLAGIE avec ceux d'autres études européennes.

	Allemagne [20] n = 199 1998	Espagne [21,22] Ribera d'Ebre n = 70 1997-1999	Minorque n = 405 1997-1999	Espagne [23] Grenade n = 318 2000-2002	Espagne [17] Valence n = 499 2004-2006	Belgique [16] FLEHS n = [1044 - 1112] 2002-2003	France [24] Nice n = 84 (témoins) 2002-2005	PÉLAGIE Bretagne n = 396 2002-2006
p,p' DDE	% > LD	100 %	100 %	80 %	100 %	99 %	70 %	81 %
	Moyenne*	0,36 µg/L	1,03 µg/L	3,6 µg/L	0,82 µg/L	330 ng/g lip	0,2 µg/L*	0,2 µg/L
	Médiane	8,7 µg/L	19,5 µg/L	2,6 µg/L*	0,50 µg/L ^{GM}	109 ng/g lip ^{GM}	3,7 µg/L	12 µg/L
p,p' DDT	Max		2,3 µg/L	27,4 µg/L	26 µg/L	1 815 ng/g lip		47 ng/g lip
	% > LD	71 %	92 %	71 %	54 %			3 %
	Moyenne*		0,08 µg/L*	5,4 µg/L	0,08 µg/L	31 ng/g lip		
HCB	Médiane	0,05 µg/L*	0,08 µg/L*	2,6 µg/L*	0,02 µg/L* ^{GM}	7,9 ng/g lip* ^{GM}		0,7 µg/L
	Max	1,9 µg/L	2,3 µg/L	35,2 µg/L	7 µg/L	2 500 ng/g lip		176 ng/g lip
	% > LD	100 %	100 %	54 %	92 %	77 %	75 %	
Lindane	Moyenne*	1,13 µg/L	0,68 µg/L	2,9 µg/L	0,29 µg/L	120 ng/g lip		0,03 µg/L
	Médiane	5,8 µg/L	9,8 µg/L	2,2 µg/L*	0,19 µg/L* ^{GM}	75 ng/g lip* ^{GM}		0,2 µg/L
	Max			11,9 µg/L	4,8 µg/L	2 200 ng/g lip		8,2 ng/g lip
Beta HCH	% > LD			32 %	0,60 %	311 ng/g lip		11 %
	Moyenne*			1,5 µg/L				
	Médiane			1 µg/L*	0,3 µg/L	51 ng/g lip		0,14 µg/L
Alpha HCH	Max			7,7 µg/L				18 ng/g lip
	% > LD				78 %			98 %
	Moyenne*				0,12 µg/L			
Endosulfan Alpha	Médiane				0,05 µg/L* ^{GM}			0,04 µg/L
	Max				1,4 µg/L			0,6 µg/L
	% > LD				0,80 %			0,30 %
Endosulfan Beta	Moyenne*							
	Médiane				0,7 µg/L			0,02 µg/L
	Max							5 ng/g lip
Endosulfan Gamma	% > LD			69 %				10 %
	Moyenne*			2,4 µg/L				
	Médiane			1,3 µg/L*				
Endosulfan Delta	Max			15,1 µg/L				11,6 ng/g lip
	% > LD			39 %				150 ng/g lip
	Moyenne*			2,8 µg/L				
Endosulfan Epsilon	Médiane			2 µg/L*				0,05 µg/L
	Max			7,6 µg/L				22 ng/g lip
	% > LD							0 %

* Calculé sur les valeurs détectées seulement ; ^{GM} : Moyenne géométrique.

Tableau 5. Comparaison des niveaux de PolyChloroBiphényles (PCBs) mesurés à partir du sang de cordon dans la sous-cohorte PÉLAGIE avec ceux d'autres études européennes.

	Pays-Bas [25] n = 51 1998-2000	Pologne [26] n = 376 2002-2004	Espagne [17] Valence n = 499 2004-2006	Belgique [16] FLEHS n = [1044 - 1112] 2002-2003	France [24] Nice n = 84 (témoins) 2002-2005	PÉLAGIE Bretagne n = 396 2002-2006
PCB28	% > LD Max		2,1 µg/L 730 ng/g lip		0 %	
PCB52	% > LD Max		0,6 µg/L 340 ng/g lip		0 %	
PCB101	% > LD Max		0,4 µg/L 240 ng/g lip	60 %	1 % 0,1 µg/L	0,30 % 0,03 µg/L 10 ng/g lip
PCB118	% > LD Moyenne* Médiane Max	56 ng/g lip 277 ng/g lip	0,08 µg/L 0,05 µg/L*GM 1,4 µg/L 70 %	14 ng/g lip 11 ng/g lip*GM 195 ng/g lip 71 %	0,1 µg/L* 0,3 µg/L 63 %	0,03 µg/L 0,2 µg/L 100 %
PCB138	% > LD Moyenne* Médiane Max	77 ng/g lip 213 ng/g lip	0,10 µg/L 0,07 µg/L*GM 1,6 µg/L 95 %	21 ng/g lip 15 ng/g lip*GM 157 ng/g lip 81 %	0,2 µg/L* 0,8 µg/L 81 %	0,06 µg/L 0,50 µg/L 100 %
PCB153	% > LD Moyenne* Médiane Max	115 ng/g lip 252 ng/g lip	0,13 µg/L 0,10 µg/L*GM 1,4 µg/L 86 %	38 ng/g lip 26 ng/g lip*GM 230 ng/g lip 40 %	0,2 µg/L* 2,6 µg/L 81 %	0,11 µg/L 0,73 µg/L 94 %
PCB170	% > LD Moyenne* Médiane Max	164 ng/g lip 122 ng/g lip 3 989 ng/g lip	0,14 µg/L 0,09 µg/L 2,3 µg/L 99 %	10 ng/g lip 8 ng/g lip*GM 63 ng/g lip 75 %		0,02 µg/L 0,24 µg/L 100 %
PCB180	% > LD Moyenne* Médiane Max	37 ng/g lip 88 ng/g lip	0,09 µg/L 0,07 µg/L*GM 1,3 µg/L 91 %	26 ng/g lip 20 ng/g lip*GM 153 ng/g lip 75 %	21 %	6,7 ng/g lip 109 ng/g lip
PCB146	% > LD Moyenne Médiane Max	30 ng/g lip 160 ng/g lip			1 µg/L	20 ng/g lip 277 ng/g lip
PCB156	% > LD Moyenne* Médiane Max	29 ng/g lip 96 ng/g lip				
Somme PCBs	Congénères	118, 138, 146, 153, 156, 180	28, 52, 101, 118, 138, 153, 180	118, 138, 153, 170, 180	28, 52, 101, 118, 138, 153, 180	118, 138, 153, 170, 180
	% > LD Moyenne* Médiane Max	345 ng/g lip 809 ng/g lip	0,5 µg/L 0,44 µg/L*GM 6,7 µg/L	108 ng/g lip 86 ng/g lip*GM 618 ng/g lip	81 % 0,85 µg/L* 3,6 µg/L	0,3 µg/L 2,2 µg/L 79 ng/g lip 984 ng/g lip

* Calculé sur les valeurs détectées seulement ; GM : Moyenne géométrique.

Tableau 6. Comparaison des niveaux de retardateurs de flamme bromés mesurés à partir du sang de cordon dans la sous-cohorte PÉLAGIE avec ceux d'autres études européennes.

	Espagne [27] Minorque n = 92 1997	Espagne [28] Madrid (Vallecas) n = 44 2003-2004	Madrid (Gétafe) n = 48 2003-2004	Danemark [29] n = 40 2007	Belgique [30] Pooled 2002-2005	France [19] Toulouse n = 26 2005	PÉLAGIE Bretagne n = 396 2002-2006
PBDE 17	% > LD ?	0 %	0 %	73 %			0 %
PBDE 28	% > LD ?	0 %	0 %	0,17 ng/L 0,14 ng/L 0,9 ng/L	0,06 ng/g lip 0,05 ng/g lip 0,27 ng/g lip		
PBDE 47	Moyenne* 2,8 ng/g lip	98 %	96 %	45 %			2 %
	Médiane	3,3 ng/g lip	3,2 ng/g lip	17,7 ng/L	5,3 ng/g lip		0,2 µg/L
	Max	35 ng/g lip	10 ng/g lip				41 ng/g lip
PBDE 66	% > LD ?	11 %	0 %				
	Max	1 ng/g lip	0 %				
PBDE 85	% > LD ?	59 %	23 %				
	Moyenne*	0,35 ng/g lip*	0,12 ng/g lip*				
	Médiane	1,8 ng/g lip	4,4 ng/g lip				
	Max	100 %	100 %	28 %			3 %
PBDE 99	% > LD ?	100 %	100 %				
	Moyenne*	1,3 ng/g lip	3,0 ng/g lip	21,9 ng/L	7,0 ng/g lip		0,6 µg/L
	Médiane	4,3 ng/g lip	7,4 ng/g lip	5 %			0,50 %
	Max	17 ng/g lip	100 %				
PBDE 100	% > LD ?	100 %	100 %				
	Moyenne*	2,3 ng/g lip	1,5 ng/g lip	9,2 ng/L	2,7 ng/g lip		0,1 µg/L
	Médiane	5,7 ng/g lip	4,4 ng/g lip	100 %			0,50 %
	Max	45 %	42 %				
PBDE 153	% > LD ?	45 %	48 %				
	Moyenne*	0,5 ng/g lip*	0,32 ng/g lip*	2,4 ng/L	0,8 ng/g lip	0,4 ng/g lip	
	Médiane	4,4 ng/g lip	8,7 ng/g lip	1,5 ng/L	0,5 ng/g lip	0,4 ng/g lip*	
	Max	4,4 ng/g lip	3 %	31,8 ng/L	9,5 ng/g lip	1,0 ng/g lip	
PBDE 154	% > LD ?	3 %	0 %	20 %		Très fréquent	0,30 %
	Max	1,6 ng/g lip	1,6 ng/g lip	1,7 ng/L	?		0,08 µg/L
PBDE 183	% > LD ?	77 %	48 %			Très fréquent	0 %
	Moyenne*	1,3 ng/g lip*	0,15 ng/g lip*				
	Médiane	6 ng/g lip	2,9 ng/g lip				
	Max	55 %	37 %	0 % (n = 12)		? (DecaPBDE)	30 %
PBDE 209	% > LD ?	55 %	37 %				
	Moyenne*	2,2 ng/g lip*	1,4 ng/g lip*				
	Médiane	11 ng/g lip	24 ng/g lip			28,8 ng/g lip*	0,07 µg/L*
	Max						2,7 µg/L
PBDE Somme	Congénères			tri-hexa	tri-hexa (28, 47, 99, 100, 153, 154, 183)		
	Moyenne*	6,2 ng/g lip		11,5 ng/L	3,7 ng/g lip		18 ng/g lip*
	Médiane			3,1 ng/L	1,0 ng/g lip		1 080 ng/g lip
	Max			174 ng/L	54,3 ng/g lip		
PBB 153	% > LD			50 %			0 %
	Moyenne*			0,22 ng/L	0,08 ng/g lip		
	Médiane			0,21 ng/L	0,07 ng/g lip		
	Max			0,9 ng/L	0,4 pg/g lip		
HBCD	% > LD						0,80 %
	Max						0,2 µg/L
							74 ng/g lip

* Calculé sur les valeurs détectées seulement.

3.5 Métaux (mercure)

Pour la population générale, l'exposition au mercure a lieu principalement par voie alimentaire, essentiellement du fait de la consommation de produits de la mer contaminés. Le mercure dans les cheveux est un bon indicateur de l'exposition au mercure organique et a été dosé par le Centre de Toxicologie de Québec dans 503 mèches de cheveux des femmes enceintes de la sous-cohorte PÉLAGIE collectées à la naissance.

La concentration moyenne de mercure dans les cheveux était de 0,62 µg/g (médiane : 0,75 µg/g) et est comparable (ou légèrement supérieure) à la moyenne nationale de 0,52 µg/g (médiane : 0,53 µg/g) parmi 126 femmes en âge de procréer, selon l'ENNS (Étude Nationale Nutrition Santé [18]). Une augmentation des concentrations de mercure dans les cheveux a été observée avec l'âge et la consommation de produits de la mer, comme dans l'étude ENNS.

4. Conclusion

Outre la nécessité d'une validation et reproductibilité des techniques analytiques des laboratoires réalisant les dosages chimiques dans les prélèvements biologiques, l'interprétation et l'utilisation de ces données de biomarqueurs d'exposition requièrent des connaissances toxicologiques et physico-chimiques sur les substances d'intérêt. Par exemple, selon les propriétés de persistance de la molécule étudiée, les métabolites retrouvés dans les urines peuvent être le reflet d'une exposition très récente de quelques heures (tels que les phtalates de bas poids moléculaire contenus dans les cosmétiques) ou d'une exposition ayant eu lieu quelques jours plus tôt (chlorpyrifos, alachlore, atrazine). Aussi, certains métabolites retrouvés dans les urines ne reflètent pas nécessairement une exposition « directe » à la substance-mère qui est potentiellement toxique. Ces métabolites sont le résultat d'une dégradation qui a eu lieu dans l'environnement et peuvent n'avoir aucune activité toxique dans l'organisme humain. Ils reflètent ainsi en partie une exposition « indirecte » à un ancien usage de la molécule-mère. Enfin, l'unicité d'un prélèvement urinaire (ayant eu lieu le matin dans la cohorte PÉLAGIE) implique qu'il est impossible de mesurer la variabilité possible intra-/inter-jour de l'exposition et l'excrétion urinaire maximale. La concentration urinaire unique ne reflète ainsi pas nécessairement l'exposition moyenne ou maximale de l'individu, en particulier pour les composés de demi-vie courte.

La cohorte PÉLAGIE montre que la majorité des prélèvements biologiques des femmes enceintes en Bretagne contiennent de nombreux composés exogènes, tels que des métabolites de solvants, des pesticides, des métabolites de phtalates, des polychlorobiphényles et du méthylmercure. Il s'agit à la fois de contaminants contemporains et interdits (mais persistants). Les résultats de la cohorte PÉLAGIE sont en adéquation avec d'autres études européennes ou américaines qui montrent aussi la présence de la plupart de ces composés ou de leurs métabolites dans les échantillons biologiques humains issus de la

population générale, et notamment dans des prélèvements de sang de cordon. L'ensemble de ces résultats indique que les fœtus sont exposés de façon répétée et simultanée à de multiples molécules potentiellement toxiques pour leur développement. L'originalité de la cohorte PÉLAGIE tient à la multiplicité des mesures biologiques d'exposition pendant la grossesse. Les prochaines recherches de la cohorte porteront ainsi sur l'identification de « profils d'exposition », c'est-à-dire les mélanges d'exposition à des contaminants chimiques les plus fréquents qui résultent de nos environnements quotidiens et de nos modes de vie, ces mélanges sur lesquels devrait porter une évaluation globale de toxicité.

Bien que les études actuelles utilisant des marqueurs biologiques d'exposition suggèrent quelques variations dans les niveaux d'expositions (exemple : augmentation des niveaux de POPs avec l'âge), elles sont encore aujourd'hui limitées pour identifier finement les sources d'exposition à ces multiples composés. Toutefois, les données de marqueurs biologiques d'exposition ont permis depuis quelques décennies de démontrer et de faire prendre conscience de l'ubiquité des expositions humaines à de nombreuses molécules chimiques.

Financements

La cohorte a bénéficié de soutiens financiers de l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS, 2002-6), du ministère du Travail (Direction Générale du Travail, 2002-3), du ministère de la Recherche (ATC Environnement et Santé, 2003-4), de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR, 2005-8, 2010-12), de l'AFSSET (2007-10), de l'ANSES (2009-11), de la DRASS de Bretagne (2005), des programmes européens Hi-WATE (2007-9) et ENRIECO (2008-10), du Programme 189 Post Grenelle (2009-11) pour un total d'environ 1,3 million d'euros, ce budget n'incluant pas les rémunérations des personnels permanents INSERM.

Remerciements

Nous remercions toutes les familles participantes de la cohorte et l'ensemble du personnel médical ayant soutenu la mise en place de la cohorte et participé aux recrutements des femmes enceintes, en particulier le Collège de Gynécologie Médicale de l'Ouest, les radiologues/échographistes ayant participé aux recrutements des femmes enceintes, les maternités du CHU de Rennes (Hôtel-Dieu et Hôpital-Sud), les deux principales maternités privées d'Ille-et-Vilaine (La Sagesse et Bréquigny), la maternité de Vitry et l'ADEPAFIN (Association Départementale pour l'Étude et la Prévention des Affections Fœtales et leur Incidence Néonatale). Nous remercions tout particulièrement les familles qui nous ont adressé leur soutien et leur message d'encouragement. Nous remercions toute l'équipe « Pélagiste » : Christine Monfort, Véronique Villalon, Florence Rouget et le réseau « Bien Naître en Ille-et-Vilaine », Ronan Garlantézec, Laurence Guldner, Claire Petit, Nathalie Costet, Fabienne Pelé, Charline Warembourg, Tania Serrano-Chavez, Luc Multigner, Catherine Célébi, Isabelle Dorval-Coiffec et Christine Kervarrec.

Références

- [1] Grandjean P., Landrigan P.J. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 2006 ; 368 : 2167-78.
- [2] PPTOX, Prenatal Programming and Toxicity : <http://pptox.dk/>
- [3] Grandjean P. Late insights into early origins of disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 ; 102 : 94-9.
- [4] Chevrier C., Limon G., Monfort C. *et al.* Association between Urinary Biomarkers of Prenatal Atrazine Exposure and Adverse Birth Outcomes in the Prospective PELAGIE Cohort. Révisé pour *Environ Health Perspect* 2011 ; 119 (7) : 1034-41.
- [5] Chevrier C. La cohorte PÉLAGIE : un suivi de mères et d'enfants en Bretagne depuis 2002. *Air Pur* 2011 ; 79. Disponible à <http://www.appa.asso.fr/national/Pages/article.php?art=563>
- [6] Blondel B., Supernant K., du Mazaubrun C., Bréart G. Enquête nationale périnatale 2003 : Situation en 2003 et évolution depuis 1998. 2005. http://www.perinat-france.org/upload/professionnelle/plan/enquete_nationale/enquete_perinatale_2003.pdf
- [7] Chevrier C., Petit C., Limon G., Monfort C. *et al.* Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte Pélagie réalisée en Bretagne (2002-2006). *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2009, édition spéciale.
- [8] Garlantézec R., Monfort C., Rouget F., Cordier S. Occupational exposure to solvents of the mother and risk of congenital anomalies. *Occup Env Medicine* 2009 ; 66 : 456-63.
- [9] Garlantézec R., Multigner L., Labat L. *et al.* Urinary biomarkers of exposure to glycol ethers and chlorinated solvents during pregnancy: determinants of exposure and comparison with indirect methods of exposure assessment. *Occup Environ Med.* 2011.
- [10] Philippat C., Mortamais M., Chevrier C. *et al.* Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth. *Environ Health Perspect.* 2011.
- [11] Ye X., Pierik F.H., Hauser R. *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.
- [12] Casas L., Fernández M.F., Llop S. *et al.* Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environ Int.* 2011 ; 37 (5) : 858-66.
- [13] Guvenius D.M., Aronsson A., Ekman-Ordeberg G. *et al.* Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenyls, and pentachlorophenol. *Environ Health Perspect.* 2003 ; 111 (9) : 1235-41.
- [14] Bradman A., Fenster L., Sjodin A. *et al.* Polybrominated diphenyl ether levels in the blood of pregnant women living in an agricultural community in California. *Environ Health Perspect.* 2007 ; 115 (1) : 71-4.
- [15] Schecter A., Johnson-Welch S., Tung K.C. *et al.* Polybrominated diphenyl ether (PBDE) levels in livers of U.S. human fetuses and newborns. *J Toxicol Environ Health A.* 2007 ; 70 (1) : 1-6.
- [16] Koppen G., Den Hond E., Nelen V., Van De Mierop. Organochlorine and heavy metals in newborns: results from the Flemish Environment and Health Survey (FLEHS 2002-2006). *Environ Int.* 2009 ; 35 (7) : 1015-22.
- [17] Vizcaino E., Grimalt J.O., Lopez-Espinosa M.J. *et al.* Maternal origin and other determinants of cord serum organochlorine compound concentrations in infants from the general population. *Environ Sci Technol.* 2010 ; 44(16) : 6488-95.
- [18] Fréry N., Saoudi A., Garnier R. *et al.* Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice 2011 : 151 p. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/biosurveillance/default.htm>
- [19] Antignac J.-P., Cariou R., Zalko D. *et al.* Exposure assessment of French women and their newborn to brominated flame retardants: determination of tri- to deca- polybromodiphenylethers (PBDE) in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *Environ Pollut.* 2009 ; 157 (1) : 164-73.
- [20] Lackmann G.M. Neonatal serum p,p'-DDE concentrations in Germany: chronological changes during the past 20 years and proposed tolerance level. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2005 ; 19 (1) : 31-5.
- [21] Ribas-Fitó N., Torrent M., Carrizo D. *et al.* Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect.* 2007 ; 115(3) : 447-50.
- [22] Ribas-Fitó N., Torrent M., Carrizo D. *et al.* In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *Am J Epidemiol.* 2006 ; 164 (10) : 955-62.
- [23] Mariscal-Arcas M., Lopez-Martinez C., Granada A. *et al.* Organochlorine pesticides in umbilical cord blood serum of women from Southern Spain and adherence to the Mediterranean diet. *Food Chem Toxicol.* 2010 ; 48 (5) : 1311-5.
- [24] Brucker-Davis F., Wagner-Mahler K., Delattre I. *et al.* Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod.* 2008 ; 23 (8) : 1708-18.

- [25] Soechitram S.D., Athanasiadou M., Hovander L. *et al.* Fetal exposure to PCBs and their hydroxylated metabolites in a Dutch cohort. *Environ Health Perspect.* 2004 ; 112 (11) : 1208-12.
- [26] Jusko T.A., Koepsell T.D., Baker R.J. *et al.* Maternal DDT exposures in relation to fetal and 5-year growth. *Epidemiology* 2006 ; 17 (6) : 692-700.
- [27] Carrizo D., Grimalt J.O., Ribas-Fito N., Sunyer J, Torrent M. Influence of breastfeeding in the accumulation of polybromodiphenyl ethers during the first years of child growth. *Environ Sci Technol.* 2007 ; 41 (14) : 4907-12.
- [28] Gómara B., Herrero L., Ramos J.J. *et al.* Distribution of polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, paternal serum, maternal serum, placentas, and breast milk from Madrid population, Spain. *Environ Sci Technol.* 2007 ; 41 (20) : 6961-8.
- [29] Frederiksen M., Thomsen C., Frøshaug M. *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.
- [30] Roosens L., D'Hollander W., Bervoets L. *et al.* Brominated flame retardants and perfluorinated chemicals, two groups of persistent contaminants in Belgian human blood and milk. *Environ Pollut.* 2010 ; 158 (8) : 2546-52.

