

PALAIS DU LUXEMBOURG
15 Rue de Vaugirard
75006 PARIS
De 8h30 à 13h00

VENDREDI 17 NOVEMBRE 2023
SALLE RENÉ MONORY



DE LA PRÉMATURITÉ
AUX MALADIES INFANTILES :
L'ENJEU DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

NIEHS



UN ENJEU

DE

SANTÉ GLOBALE ?

1. Prématurité , Phtalates, Perturbateurs Endocriniens
2. Considérer le Continuum
« Prématurité, Mortalité Infantile, Maladies infantiles »
3. Réduire l'exposition, c'est nécessaire, c'est possible



1. Prématurité , Phtalates, Perturbateurs Endocriniens

2. Considérer le Continuum « Prématurité, Mortalité Infantile, Maladies infantiles »
3. Réduire l'exposition, c'est nécessaire, c'est possible

JAMA Pediatrics | Original Investigation
Associations Between Prenatal Urinary Biomarkers
of Phthalate Exposure and Preterm Birth
A Pooled Study of 16 US Cohorts

Barrett M. Welch, PhD; Alexander P. Keil, PhD; Jessie P. Buckley, PhD; Antonia M. Calafat, PhD;
Kate E. Christensen, MSc; Stephanie M. Engel, PhD; Katie M. O'Brien, PhD; Emma M. Rosen, MSPH;
Tamara James-Todd, PhD; Ami R. Zota, ScD; Kelly K. Ferguson, PhD;
and the Pooled Phthalate Exposure and Preterm Birth Study Group

6045 participantes , 16 études
américaines entre 1983 et 2018
(Programme NHANES).

Analyses d'urine pendant la grossesse
(11 métabolites phtalates)

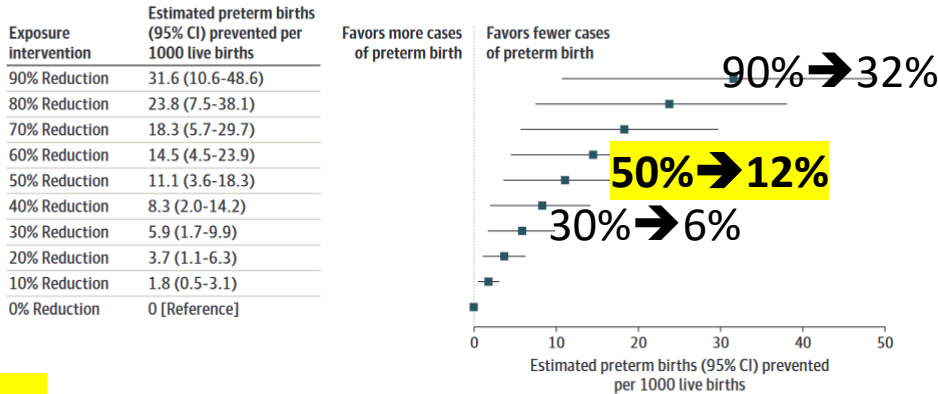
Réduire l'exposition aux phtalates
➔ Réduction des naissances prématurées:

France : 58 255 cas de prématurés

- 30 % en Phtalates ➔ - 6% = 3500 cas
- 50 % en Phtalates ➔ - 12%= 7000 cas
- 90% en Phtalates ➔ - 32% = 18 600 cas

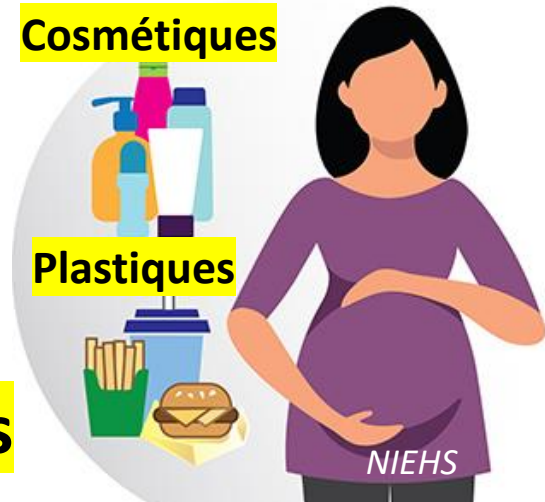
Prématurité et Phtalates

Figure 2. Estimated Number of Prevented Preterm Births per 1000 Live Births Under Hypothetical Interventions to Reduce the Overall Mixture of Phthalate Metabolite Concentrations in Maternal Urine



Cosmétiques

Plastiques



Alimentation Ultra-transformée

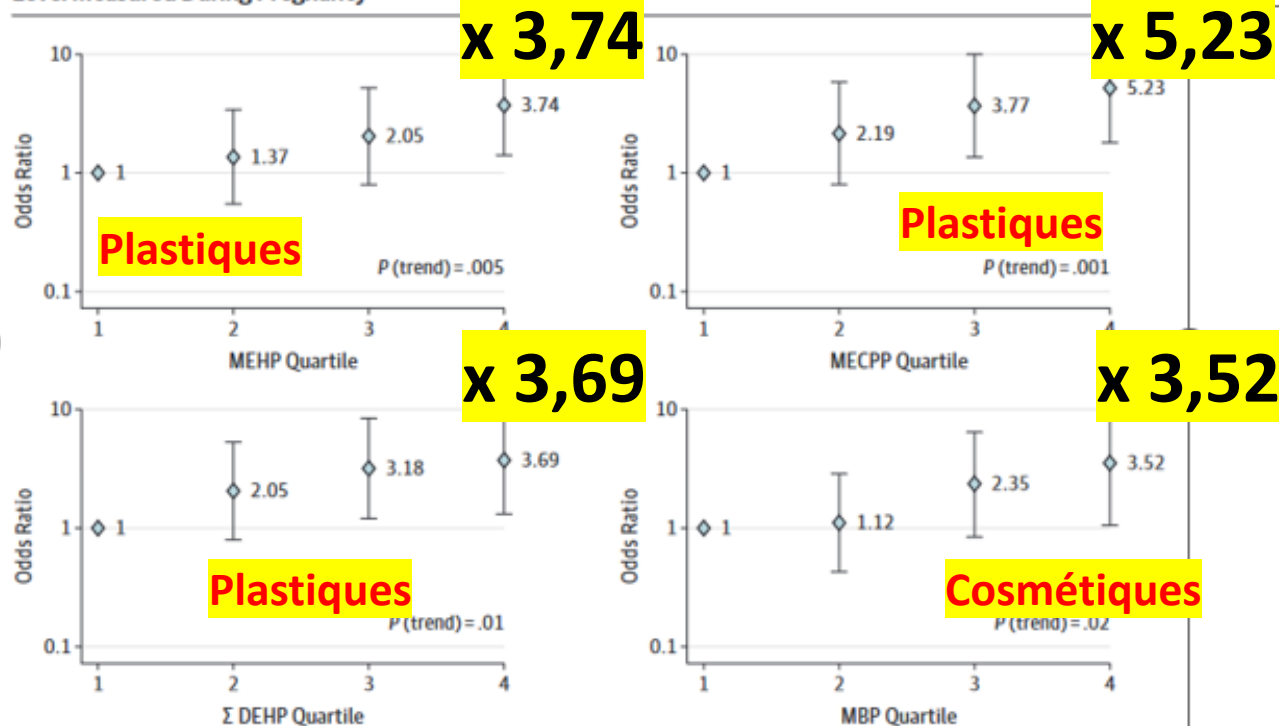
JAMA Pediatr. 2014;168(1):61-67. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.3699

Original Investigation

Environmental Phthalate Exposure and Preterm Birth

Kelly K. Ferguson, MPH; Thomas F. McElrath, MD, PhD; John D. Meeker, ScD

Figure 2. Odds of Spontaneous Preterm Birth and 95% CI Levels by Quartile of Average Phthalate Metabolite Level Measured During Pregnancy



Le risque est multiplié de 3,5 à 5 fois plus chez le groupe de femmes le plus contaminé, selon les phtalates et leurs métabolites.

La différence est statistiquement très significative.

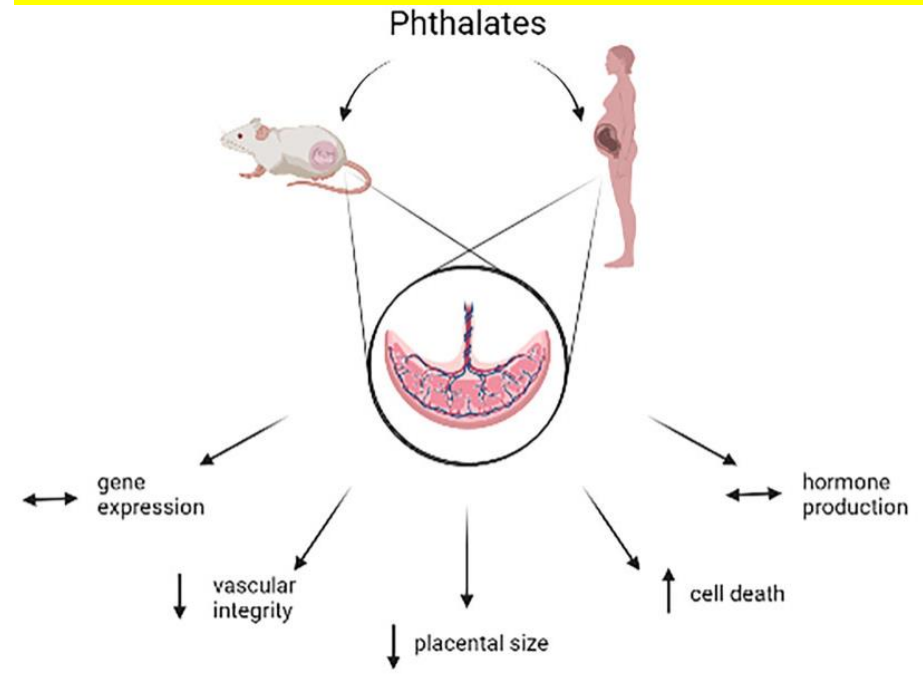
Phtalates et Placenta

SYSTEMATIC REVIEW

Phthalate Exposures and Placental Health in Animal Models and Humans: A Systematic Review

Talia N. Seymore^{*,†,‡} Zorimar Rivera-Núñez^{†,‡} Phoebe A. Stapleton^{*,†}
Jennifer J. Adibi^{§,¶} and Emily S. Barrett^{†,‡}

“ Les modifications de la structure et de la fonction placentaire induites par les phtalates peuvent avoir des répercussions importantes sur le déroulement de la grossesse et, en fin de compte, sur la santé de l'enfant. »

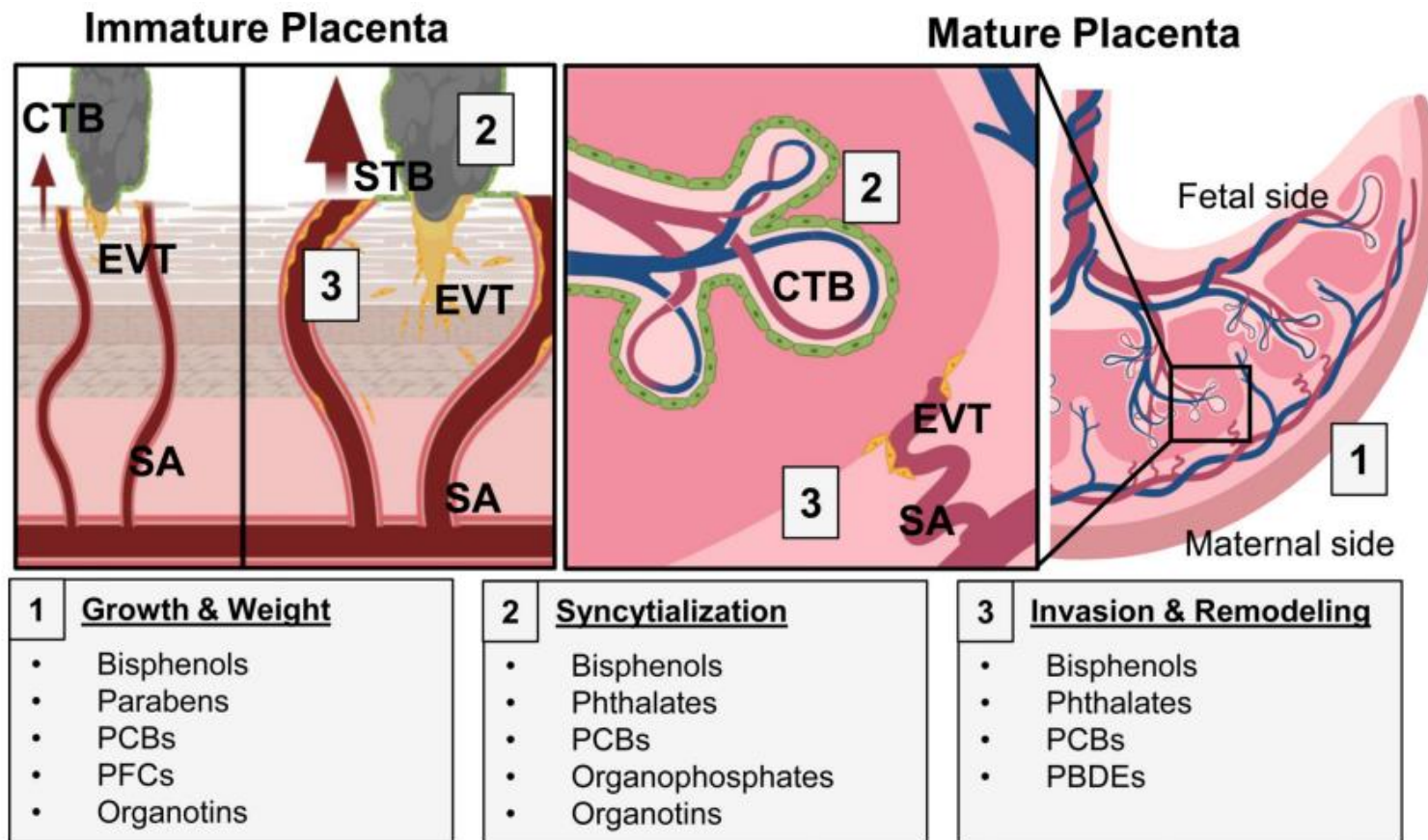


Altérations liées aux phtalates : morphologie placentaire, production d'hormones, vascularisation, histopathologie et expression des gènes/protéines. Ces changements ont des implications pour les complications de la grossesse telles que les naissances prématurées et les retards de croissance intra-utérins, ainsi que des ramifications potentielles pour la santé des enfants.

PE et Placenta

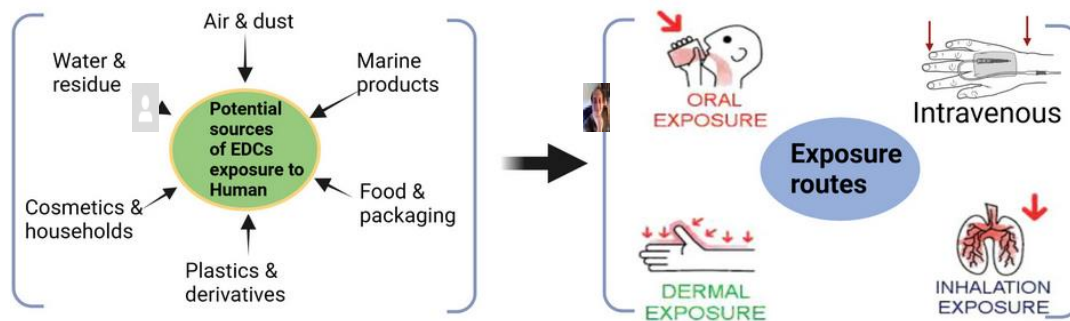
Placenta disrupted: endocrine disrupting chemicals and pregnancy

Jeremy Gingrich^{1,2}, Elvis Ticiani¹, Almudena Veiga-Lopez¹

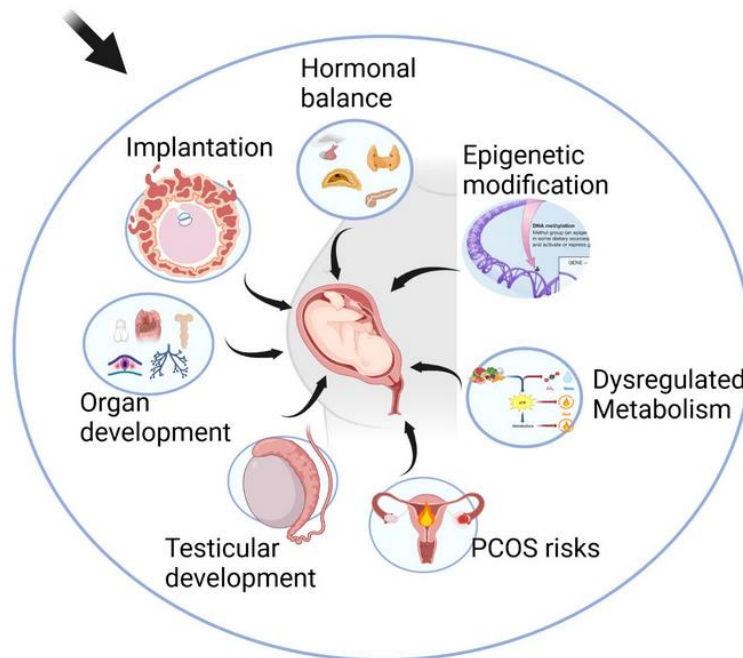


Bisphénols, Phtalates, Parabènes : PE non persistants

Modulation of fetoplacental growth, development and reproductive function by endocrine disruptors [Basak](#) et al



“L’impact de l’exposition maternelle aux PE sur le développement fœtoplacentaire peut engendrer maladies métaboliques et reproductives à l’âge adulte ».

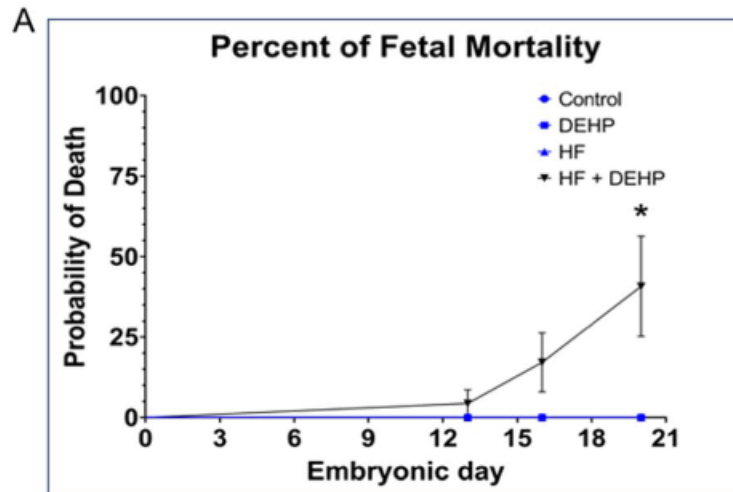


OPEN Maternal high-fat diet during pregnancy with concurrent phthalate exposure leads to abnormal placentation

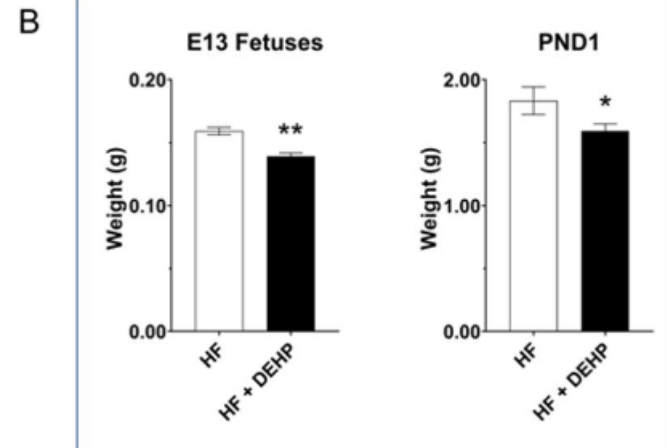
Athilakshmi Kannan¹, Juanmahel Davila¹, Liying Gao¹, Saniya Rattan¹, Jodi A. Flaws¹, Milan K. Bagchi² & Indrani C. Bagchi^{1,2,3}



Effet cocktail: DEHP (20µg/kg/j) + Alimentation grasse /Placenta



Mortalité



Petits poids : fœtus

naissance

Exposition humaine : 3–30 µg/kg/j DEHP

1. Prématurité , Phtalates, Perturbateurs Endocriniens

2.Considérer le Continuum « Prématurité, Mortalité Infantile, Maladies infantiles »

3. Réduire l'exposition, c'est nécessaire, c'est possible



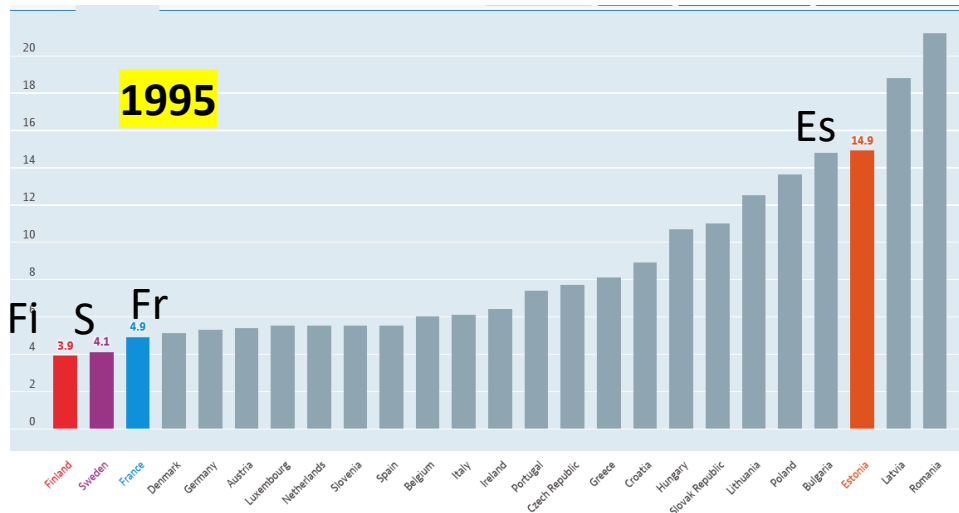
150 millions de bébés sont nés prématurés au cours de la dernière décennie

« Le rapport *Born too soon : decade of action on preterm birth*, produit par l'OMS, l'UNICEF et l'Alliance PMNCH lance un cri d'alarme sur » **l'urgence silencieuse** « des naissances prématurées, dont l'ampleur et la gravité ont longtemps été sous-estimées, et qui entrave les progrès en matière de santé et de survie de l'enfant. »

« Les naissances prématurées sont aujourd'hui la principale cause de mortalité infantile, (un décès d'enfant sur cinq avant 5 ans). »

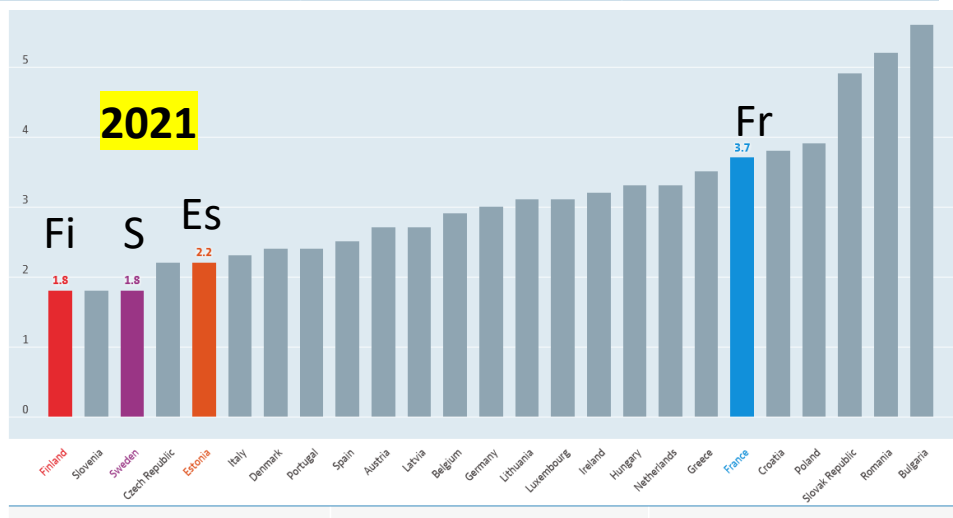
**Survivants de la prématurité =
probabilité accrue de handicap et de retard de
développement.**

**« Il est urgent d'agir pour améliorer la prévention
des naissances prématurées ».**



Union Européenne
France : 3^{ème} en 1995
21^{ème} en 2021

24^{ème} en 2022 (3,9 %) ?



Inserm 2022 :

« 1200 décès d'enfant par an auraient pu être évités aujourd'hui si la France avait continué à évoluer de la même façon que des pays comme la Suède ou la Finlande ».

"La récente augmentation historique du taux de mortalité infantile depuis 2012 en France devrait donner lieu à une enquête approfondie urgente pour en comprendre les causes et préparer des actions correctives. »

Infant mortality rates

Estonie

Estonie :13 871 naissances
Suède : 116 082 naissances
France :742 105 naissances

France : 2719 décès / an (1389 décès évitables si taux de la Suède)

Ile-de-France: 169 808 naissances; 679 décès /an (374 décès évitables /Suède)

Seine Saint-Denis : 27 380 naissances, 148 décès/an (99 décès évitables/Suède)

France

Taux / An

PIB /Habitant (2021)

Estonie : 2,2 %

27 943 \$

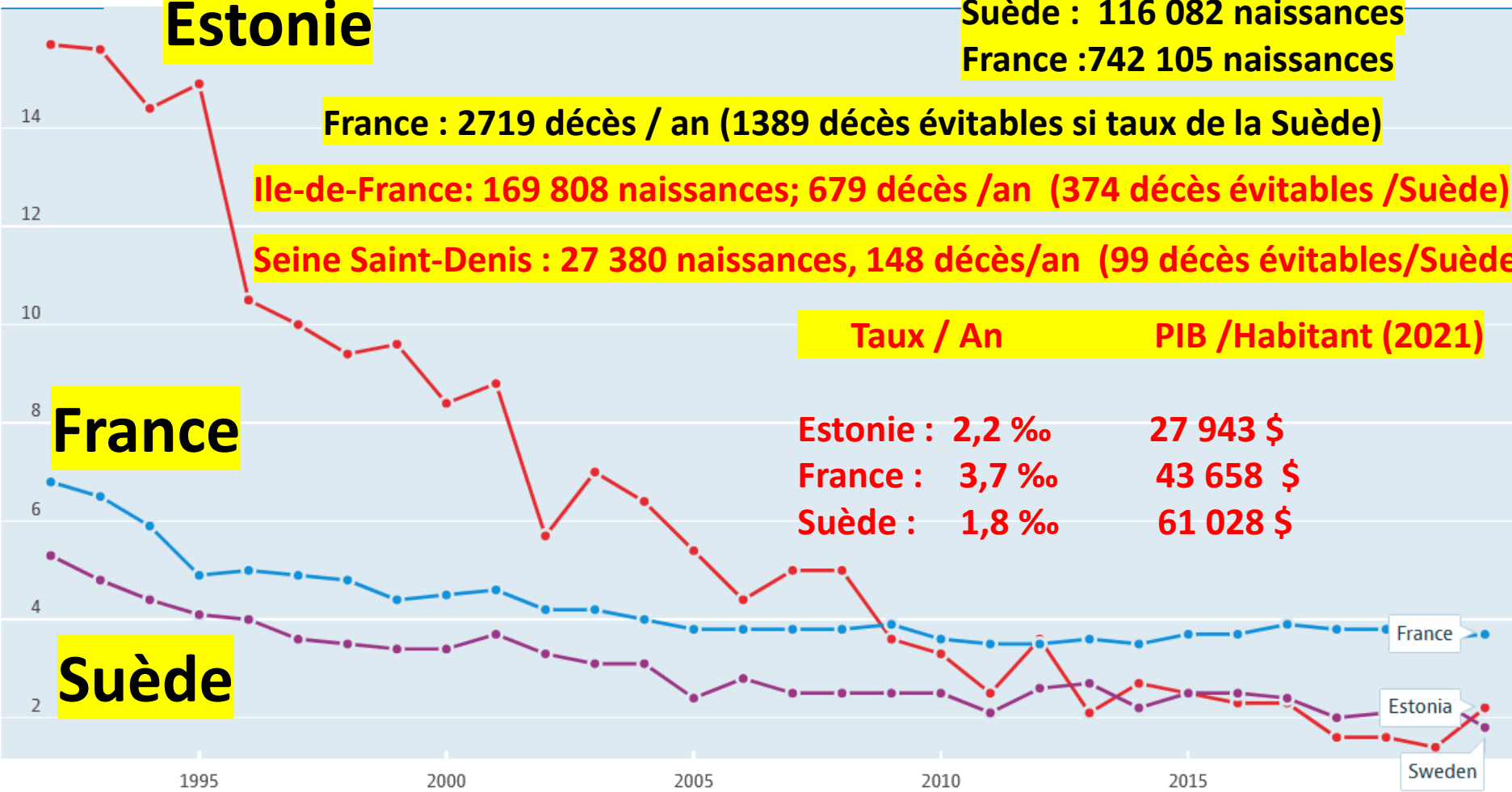
France : 3,7 %

43 658 \$

Suède : 1,8 %

61 028 \$

Suède



La situation démographique en 2021

État civil et estimations de population - Insee Résultats

Mortalité infantile < 1 an : 3,7 ‰

8,9 ‰ Mayotte, 8,2 ‰

Guyane, 8,1 ‰ Guadeloupe,

7,2 ‰ Martinique 6,7 ‰ La

Réunion.

2020 (2015)

5,4 ‰ : Seine-Saint-Denis (+24%)

5,2 ‰ : Jura (+60%)

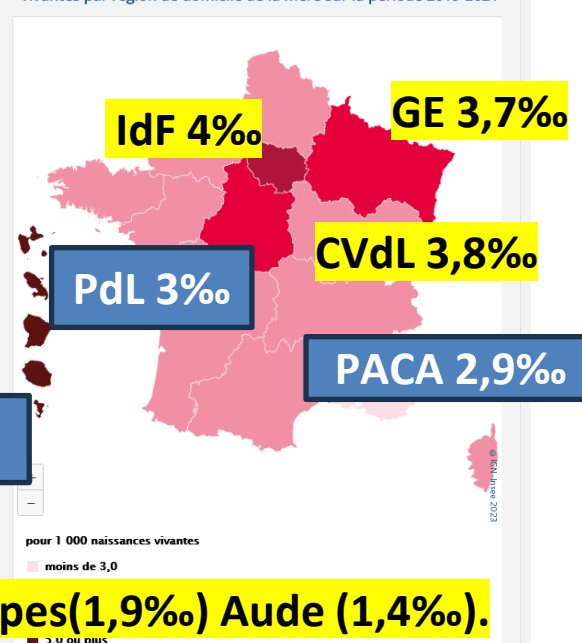
5,2 ‰ : Indre & Loire (+40%)

5,1 ‰ : Lot(+54%)

Alpes Mar. 4,37 → 2,7
= - 40%

Ariège : 4,19 → 2,5 = - 60%

Figure 3b – Taux de mortalité infantile pour 1 000 naissances vivantes par région de domicile de la mère sur la période 2019-2021



Lecture : en moyenne sur la période 2019-2021, en Auvergne-Rhône-Alpes, pour 1 000 naissances vivantes, 3,2 enfants décèdent avant leur premier anniversaire.
Champ : naissances vivantes en France.
Source : Insee, statistiques de l'état civil.

3 Départements « Nordiques » : Tarn (2,1‰), Hautes Alpes(1,9‰) Aude (1,4‰).
Aucune région

Prématurité

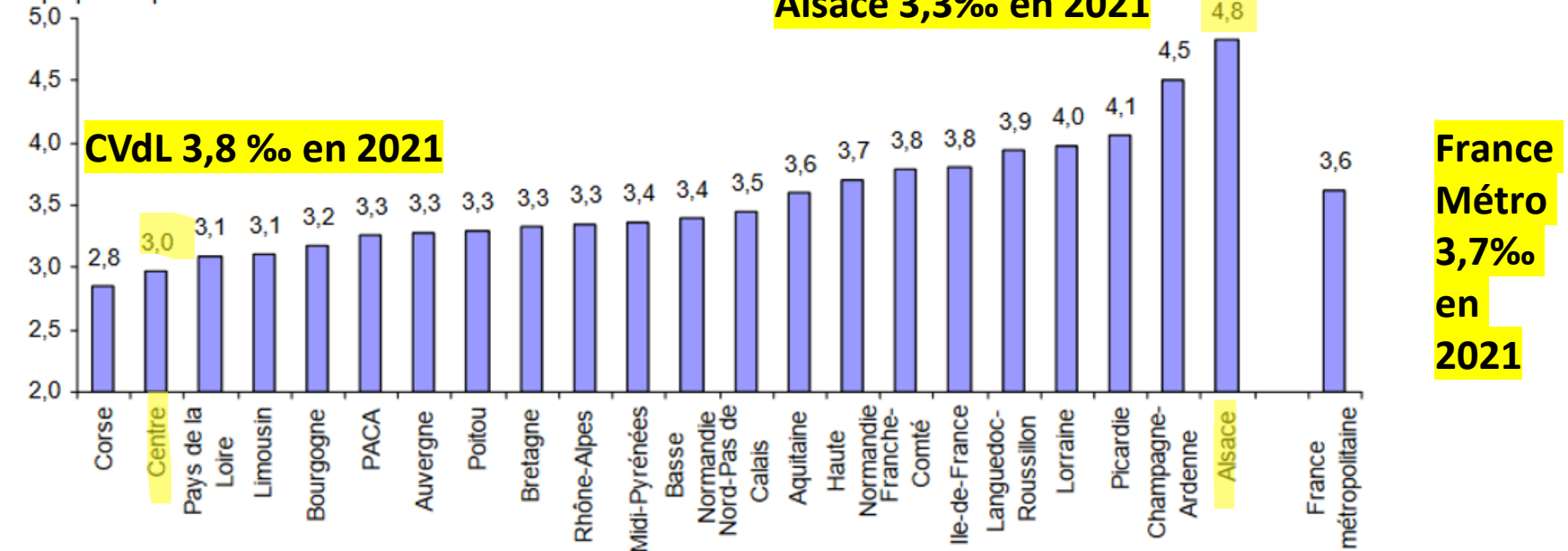
Suède : 5,3% , Finlande : 5,4% ; Estonie : 5,7%

France 7,85 % ; Métro : 7,64% , DOM 11,67 % (ATIH, Réseaux Périnat 2018)

58255 cas : 18923 cas évitables si taux de la Suède

Graphique XXII : taux de mortalité infantile (moyenne de 2007 à 2009)

En proportion pour 1000 naissances vivantes



Source : Insee, statistiques de l'état civil, naissances domiciliées dans la région.

« Si la France avait le taux de mortalité de l'Islande (1,8 en 2009, soit deux fois moins qu'en France), il y aurait 1500 décès d'enfants de moins d'un an en moins chaque année. »

1. **Prématurité , Phtalates, Perturbateurs Endocriniens**
2. **Considérer le Continuum « Prématurité, Mortalité Infantile, Maladies infantiles »**

3. Réduire l'exposition, c'est nécessaire, c'est possible



« LES PREUVES DE PLUS EN PLUS NOMBREUSES PLAIDENT EN FAVEUR D'UNE ACTION URGENTE POUR REDUIRE L'EXPOSITION AUX PE »

« *Les preuves sont particulièrement fortes* en ce qui concerne les relations entre les *substances perfluoroalkyles* et *l'obésité de l'enfant* et de l'adulte, l'intolérance au glucose, le diabète gestationnel, *le poids réduit à la naissance*, la qualité réduite du sperme, le syndrome des ovaires polykystiques, l'endométriose et le cancer du sein. Il existe également des preuves de relations entre *les bisphénols* et le diabète adulte, la qualité réduite du sperme et le syndrome des ovaires polykystiques ; *les phtalates et la prématurité*, *la distance anogénitale réduite chez les garçons*, *l'obésité infantile* et l'intolérance au glucose ; *les pesticides organophosphorés* et la qualité réduite du sperme ; l'exposition professionnelle aux pesticides et le cancer de la prostate. *Les preuves de déficits cognitifs et de troubles de l'attention chez les enfants après une exposition prénatale* au *bisphénol A*, *aux pesticides organophosphorés et aux retardateurs de flamme polybromés* sont plus nombreuses qu'auparavant. »

From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures

NICOLÒ CAPORALE , MICHELLE LEEMANS , LINA BIRGERSSON, PIERRE-LUC GERMAIN , CRISTINA CHERONI , GÁBOR BORBÉLY, ELIN ENGDAHL ,

CHRISTIAN LINDH , RAUL BARDINI BRESSAN , [...] GIUSEPPE TESTA  +28 authors [Authors Info & Affiliations](#)



Etude SELMA : cohorte de 1.800 femmes enceintes et de leurs enfants. : **retard de langage 54% des enfants.**

« 10% plus exposées / 10% moins exposées →

Troubles du langage x 3,3



L'exposition à un mélange de perturbateurs endocriniens pendant la grossesse a des effets sur le bon fonctionnement du cerveau des enfants

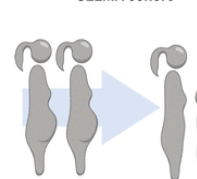
Principaux résultats Cette étude montre que l'exposition à un mélange de huit substances chimiques composé de **phtalates, bisphénol A et de composés perfluorés** est corrélée au nombre de mots que les enfants sont en capacité de prononcer à l'âge de 30 mois. La reconstitution de ce mélange en laboratoire et l'analyse des mécanismes d'action a permis de mettre en évidence **la perturbation en particulier de l'hormone thyroïdienne**, hormone clé en début de grossesse pour la croissance et le développement cérébral.

From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures, Volume: 375, Issue: 6582, DOI: (10.1126/science.abe8244)

Epidemiology

EDC levels in urine, blood and clinical data

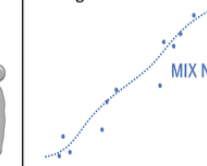
SELMA cohort



Biostatistics

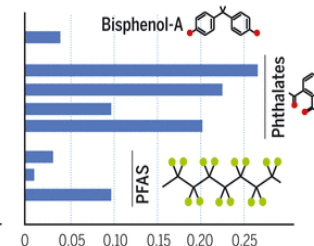
Identification of EDCs of concern

Weighted quantile sum regression



Chemistry

EDC mixture and synthesis

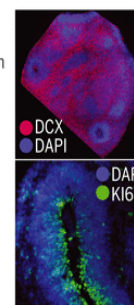


Experimental biology

Identification of molecular mechanisms of action



Fetal progenitors
Brain organoids

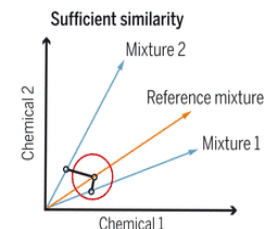


Dose-response modeling for benchmark dose estimation



Similar mixture approach

Determination of the human population with exposure ranges of concern



Suivi de 3228 enfants pendant 10 ans → Asthme x 2 si sol de la chambre des parents en PVC

« Nos résultats suggèrent que l'exposition au sol en PVC pendant la grossesse pourrait être une période critique dans le développement de l'asthme des enfants ultérieurement; **l'exposition prénatale via la mesure des métabolites des phtalates** devrait à l'avenir être évaluée »

ASTHME et PHTALATES

Pubmed : 184 études asthme phtalates, 99 asthme enfants

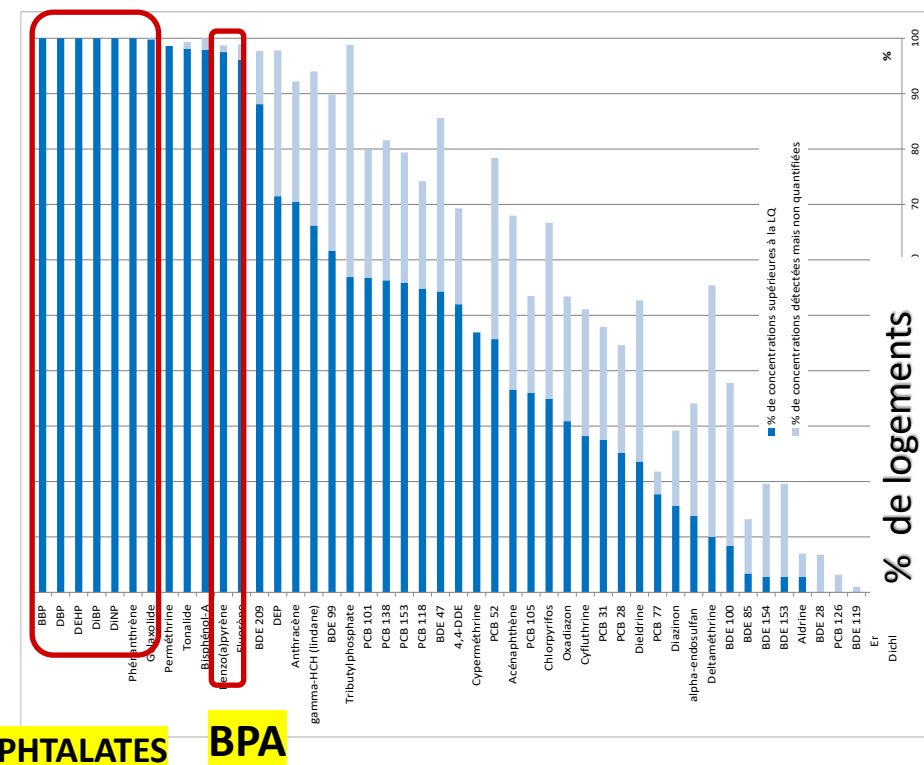
Etude ESTEBAN (Santé Publique France) : « la présence de revêtements en PVC dans l'habitation ainsi qu'une moindre fréquence d'aération en hiver ont été retrouvées comme **déterminant** de l'imprégnation à certains phtalates.



20 à 40 % de phtalate DEHP

Présence dans les poussières au sol en France

N=3 581 991 logements (2008-2009)



Campagne nationale Ecoles (2013-2017)

Phtalates	POUSSIÈRES	
	% d'écoles détection	% d'écoles quantification
BBP	99 %	99 %
DBP	100 %	100 %
DEHP	100 %	100 %
DEP	100 %	100 %
DiBP	100 %	100 %
DiNP	100 %	100 %

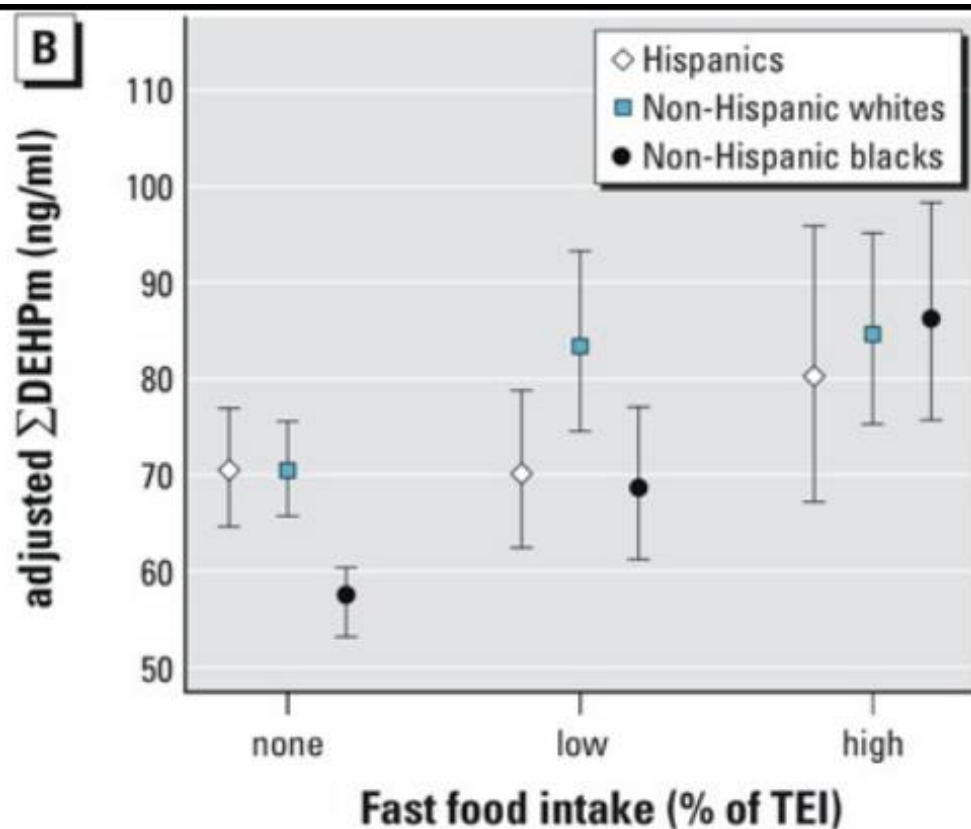
Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI)

Association between dietary contribution of ultra-processed foods and urinary concentrations of phthalates and bisphenol in a nationally representative sample of the US population aged 6 years and older

Eurídice Martínez Steele^{1 2}, Neha Khandpur^{1 2 3}, Maria Laura da Costa Louzada^{1 2}, Carlos Augusto Monteiro^{1 2}

Alimentation Ultra-transformée

« Comme les phtalates/bisphénol et les aliments ultra-transformés ont été précédemment associés à la résistance à l'insuline, au diabète, à l'obésité et à l'hypertension, nos résultats suggèrent la possibilité que les matériaux de contact dans les aliments ultra-transformés constituent un lien entre les aliments ultra-transformés et ces problèmes de santé. »



Annecy

Evènement de restitution Opération zéro phtalates

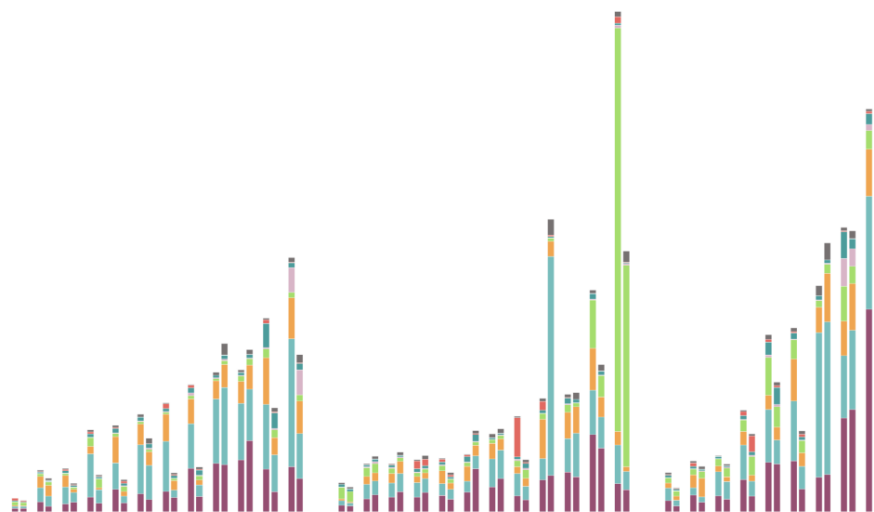
2ème phase : Réduction 70 %



Variation de la contamination pour chacune des 9 molécules mères de phtalates

Comparaison par lycées et par participants entre la première et la seconde analyse

DEHP DiNP DiDP DiBP BBP DnBP DEP DMP DnOP



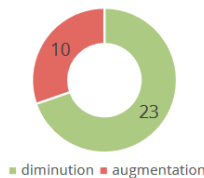
Lycée L. Lachenal

Lycée G. Fauré

Lycée G. Sommeiller

70 %

des participants ont
diminué leur exposition



DiNP +++

DEHP ++

DiDP ++

DiBP +

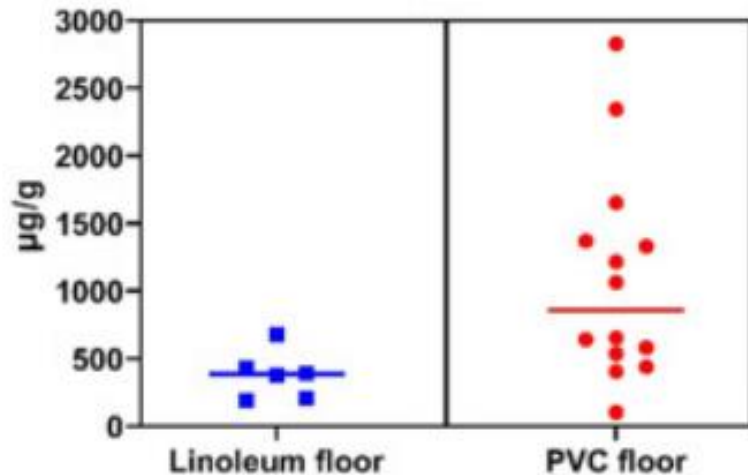
Suède : Réduire l'exposition, c'est possible !

> Environ Int. 2019 Sep;130:104921. doi: 10.1016/j.envint.2019.104921. Epub 2019 Jun 20.

Reduction of hazardous chemicals in Swedish preschool dust through article substitution actions

Georgios Giovanoulis¹, Minh Anh Nguyen², Maria Arwidsson³, Sarka Langer², Robin Vestergren², Anne Lagerqvist³

Phthalates



INDOOR AIR

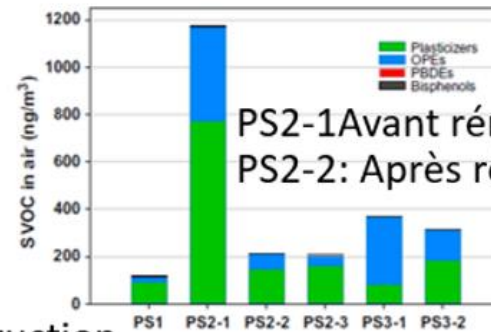
International Journal of Indoor Environment and Health

ORIGINAL ARTICLE

The effect of reduction measures on concentrations of hazardous semivolatile organic compounds in indoor air and dust of Swedish preschools

Sarka Langer✉, Cynthia A. de Wit, Georgios Giovanoulis, Jenny Fäldt, Linnéa Karlsson

First published: 20 April 2021 | <https://doi.org/10.1111/ina.12842>



PS-1: Construction nouvelle

FIGURE 1 Concentration of the semivolatile organic compound (SVOC) groups in indoor air

Ecole maternelle: Dosage Phtalates, Perfluorés, Polybromés :

- Hauts niveaux si matelas en mousse et sols en PVC
- Réduction après substitution
- Exposition des enfants via la poussière en dessous des valeurs de référence