

Perturbateurs endocriniens et santé: quelques exemples à partir d'études épidémiologiques françaises

Ronan Garlantézec

PU-PH épidémiologie, économie de la santé, prévention

Introduction

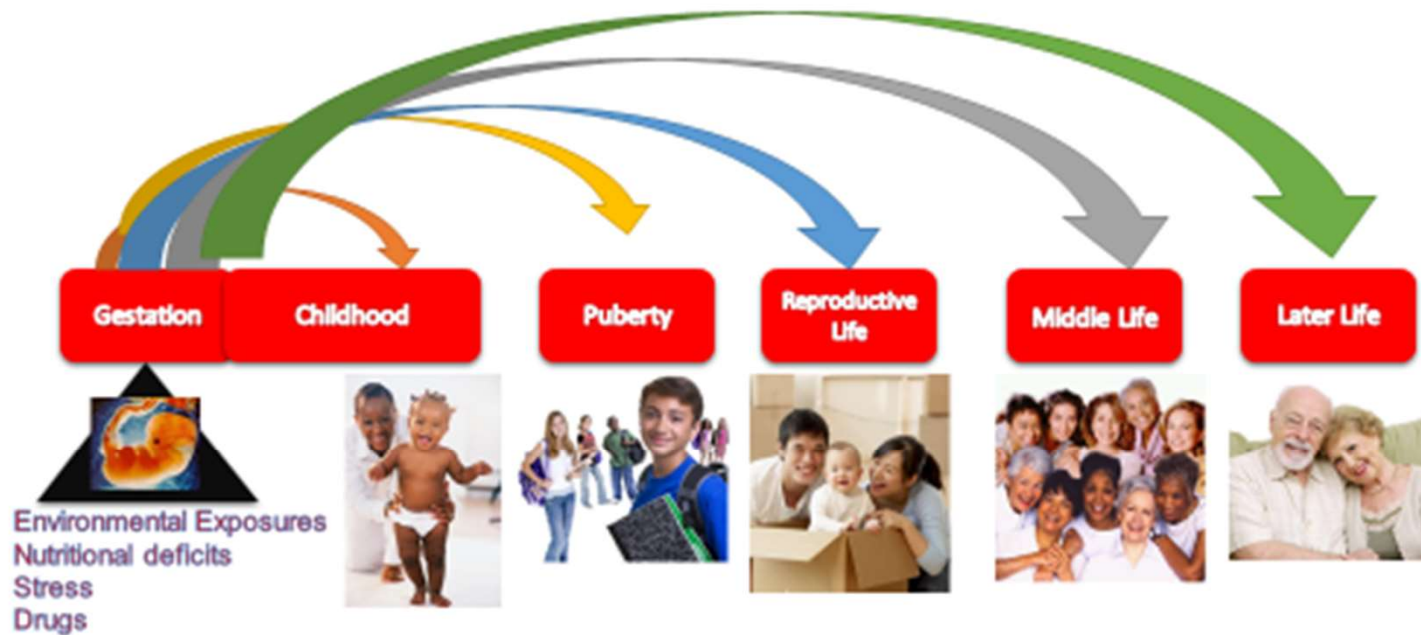
- **Rappels** (cf présentations matinée) :
 - **Un perturbateur endocrinien (PE)** est « une substance exogène ou un mélange qui altère la/les fonction(s) du système endocrinien et par voie de conséquence cause un effet délétère sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations » Organisation mondiale de la santé 2002.
 - **Substances ubiquitaires** : sources et voies d'exposition multiples
 - **Nombreuses cibles / pathologies potentiellement concernées ...**
- Présentation centrée sur lien **entre PE et anomalies du développement**

Origine développementale de la santé et des maladies

DOHAD : Developmental Origin of Health and Disease

Vulnérabilité de la période prénatale (et post natale précoce) dans la survenue de troubles fonctionnels ou structurels visibles à la naissance ou plus tard dans la vie

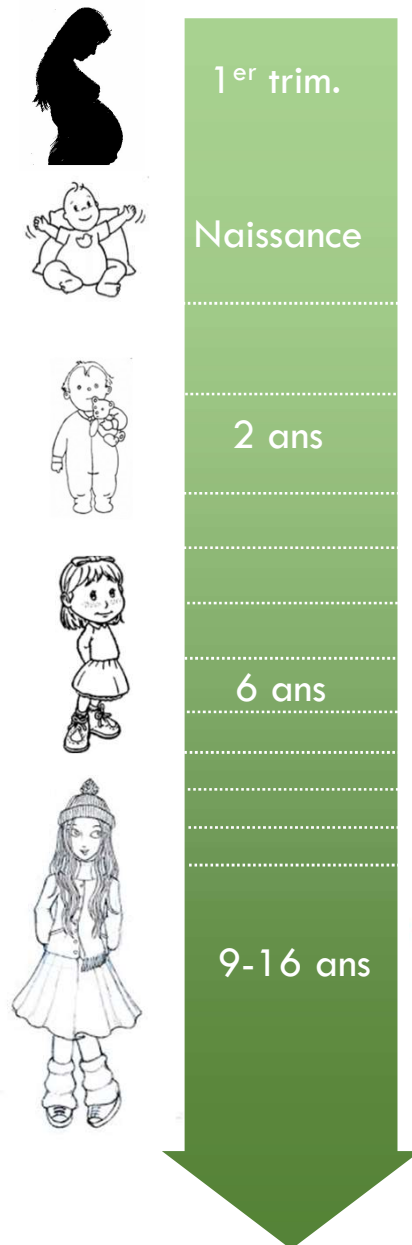
Fenêtre des 1000 premiers jours :
Vie intra-utérine (270 j)
+ 2ères années : (365 X2)



La cohorte mères-enfants PELAGIE

Objectif

Etudier l'impact des expositions aux
**contaminants chimiques
environnementaux et professionnels**
pendant la grossesse et l'enfance
sur la reproduction et le développement



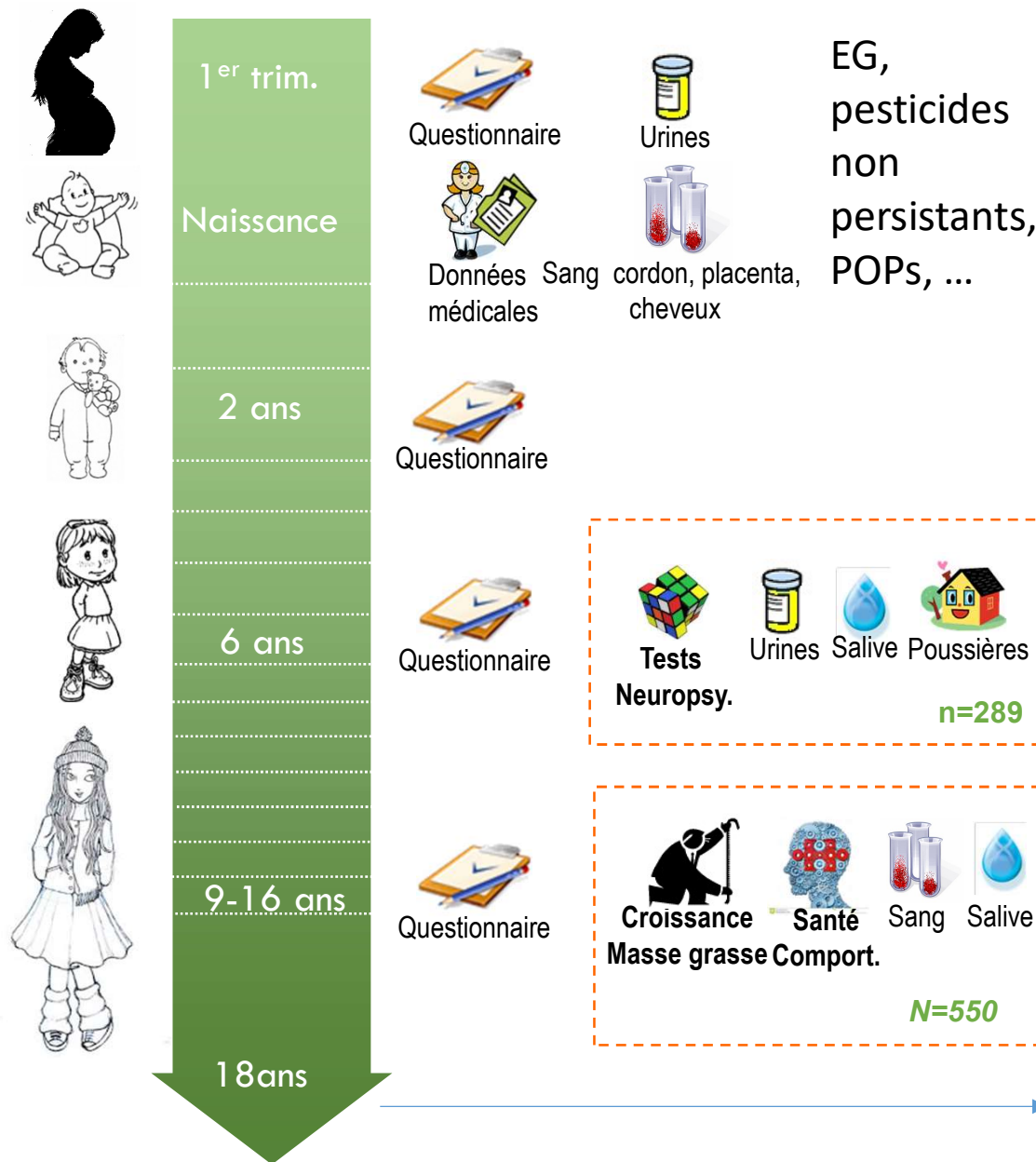
Cohorte mères-enfant recrutée en Bretagne (2002-2006)
par des médecins libéraux ou hospitaliers

En début de grossesse (<19 semaines d'aménorrhée)

3421 femmes enceintes (3322 nouveaux-nés)

(INSERM U1085 – IRSET)

Le suivi longitudinal



Recrutement de 3421 femmes enceintes et leurs bébés
[2002-2006]

1 505 participants (44%)
[2004-2008]

1 404 participants (41%)
(dont 67% avec suivi 2 ans)
[2008-2012]

2600 non perdus de vue
[2015-2022]

En cours

Les polluants organiques persistants (POP)

Insecticides organochlorés (DDT, HCB, lindane)

Polychlorobiphényles (PCBs)

Retardateurs de flamme bromés :

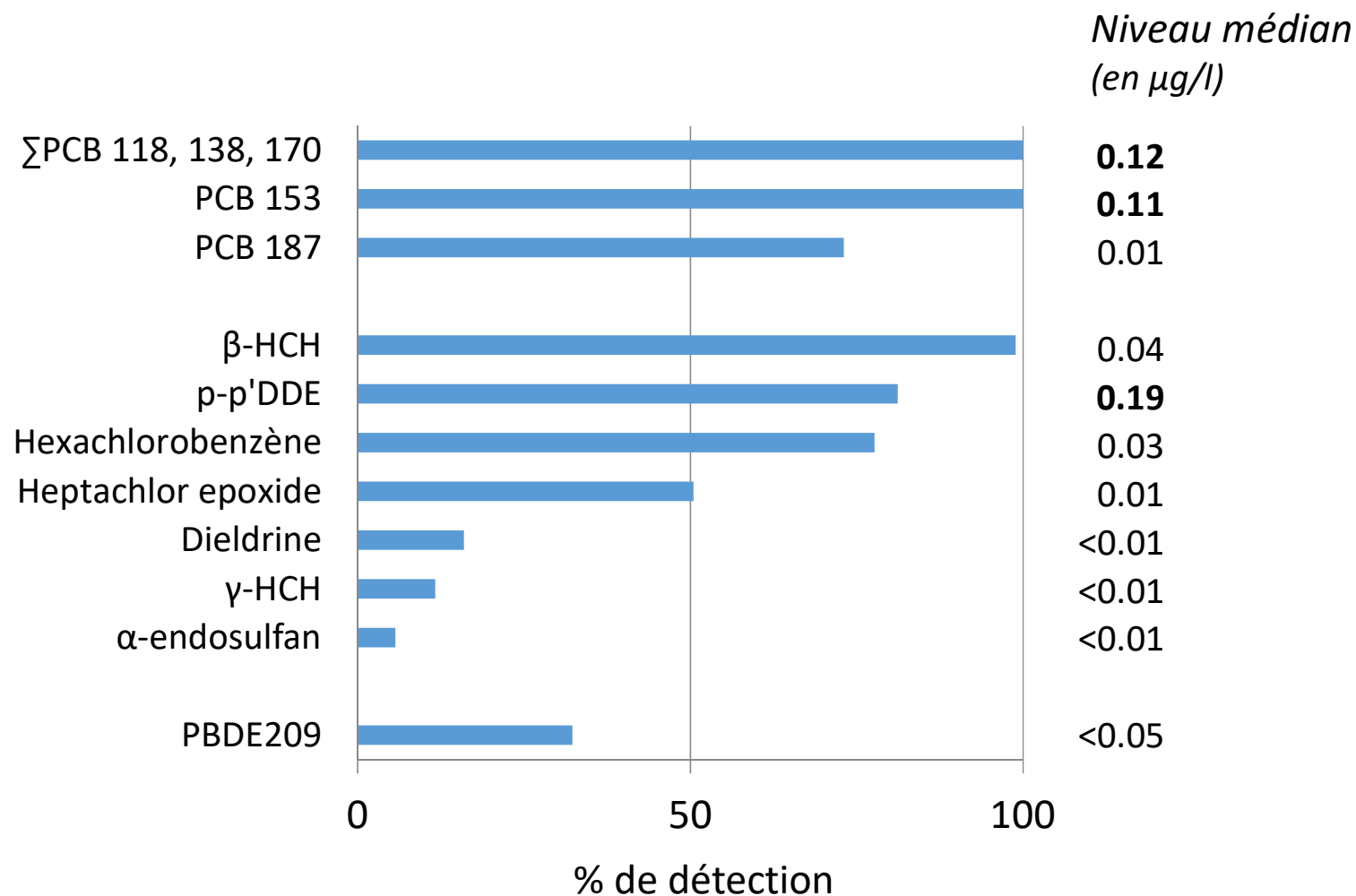
Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)

Molécules stables chimiquement: persistantes

Bioaccumulables dans les tissus adipeux

- ▶ Mécanismes de perturbation endocrinienne bien établis (DDT, PCBs...)
- ▶ Interdiction d'utilisation fin 1980 (PCB, organochlorés)
- ▶ De nombreuses études animales
- ▶ Peu d'études en population générale, aux niveaux actuels d'exposition

Exposition aux POP (N=282, sang de cordon)



LD entre 0,01 µg/l et 0,05 µg/l (PBDE 209)

Détection POP globalement similaires avec autres études en Europe

POP et niveaux d'hormones sexuelles dans le sang du cordon (n=282)

	T	SHBG	fT (T/SHBG)	AMH	E2	AI (T/E2)
PCB 118+138+170		↗ ^{**}	↘ [*] ++	↗ [*]		↘ [*]
PCB 153		↗ ^{**} ++	↘ [*]			↘ [*]
PCB 187		↗ [*] ++	↘ [*]	↗ [*]		↘ ^{**}
HCB		↗ [*]	↘ [*]			
HCE		↗ ^{**}	↘ [*]		↗ ^{**}	↘ ^{**}
α-endosulfan		↗ [*]			↗ ^{**} ++	↘ [*]
PBDE 209	↘ [*]					

LEGENDE

↗ Filles et garçons

↗ Filles

↗ Garçons

↗ ++/++ Plus prononcé pour les filles/garçons

* p-trend<0.05

** p-trend<0.01

Ajusté sur l'âge gestationnel, l'âge maternel, la parité, l'indice de masse corporelle, le degré d'hémolyse et le taux de lipides

Pas d'association significative avec l'exposition au p-p'DDE, à la dieldrine et au γ-HCH

Limites : hormones dans le sang du cordon reflètent niveaux hormones en fin de grossesse. T et E2 mesures / méthodes radio immunologiques



POP et poids de naissance



▶ ▶ Réduction du poids de naissance de 150g (-240; -50) avec augmentation d'1µg/L de PCB153 dans le sang de cordon

▶ ▶ Pas d'association avec le pp'DDE

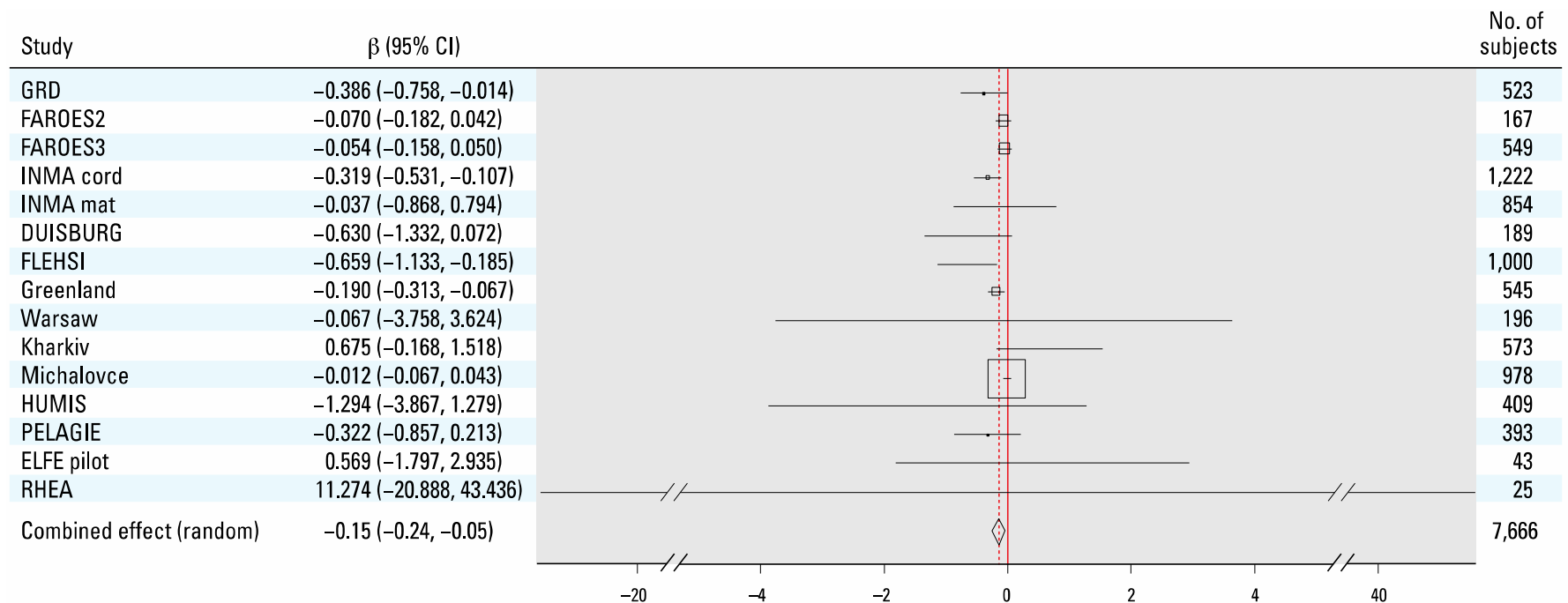


Figure 1. Adjusted regression coefficients (95% CI) of cord serum PCB-153 (ng/L) with birth weight (g).



Association entre exposition aux PBDE et scores aux tests neuropsychologiques des enfants à 6 ans (n=246)

★ No association between prenatal BDE-209 exposure (assessed in cord blood samples) and cognitive endpoints

★ Suggests cognitive deficits with postnatal PBDE exposure levels

In concordance with Eskenazi 2013 (WISC indexes - CHAMACOS cohort)

Chevrier et al. Neurotoxicology 2016

Table 2

Association between concentrations of BDE99 and BDE209 measured in house dust and WISC-IV scores at the age of 6 years (PELAGIE cohort, France).

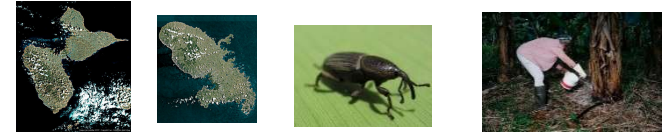
	WISC-VCI						WISC-WMI					
	All (n = 246)		Males (n = 117)		Females (n = 129)		All (n = 243)		Males (n = 115)		Females (n = 128)	
	β^a	(95% CI)	β^a	(95% CI)	β^a	(95% CI)	β^b	(95% CI)	β^b	(95% CI)	β^b	(95% CI)
Dust BDE99												
Not detected	ref		ref		ref		ref		ref		ref	
<54 ng/g	-1.57	(-6.07, 2.94)	0.37	(-6.26, 7.00)	-3.38	(-9.99, 3.22)	-1.43	(-5.74, 2.87)	-5.16	(-12.41, 2.09)	-1.13	(-7.02, 4.77)
≥54 ng/g	-5.45	(-9.95, -0.96)	-8.24	(-14.31, -2.16)	-2.72	(-9.93, 4.49)	-3.61	(-7.92, 0.70)	-4.16	(-10.84, 2.52)	-3.02	(-9.42, 3.37)
p trend		0.02		0.02 ^c		0.34 ^c		0.10		0.13		0.35
Dust BDE209												
<257 ng/g	ref		ref		ref		ref		ref		ref	
257-627 ng/g	-1.82	(-6.15, 2.51)	-2.62	(-8.78, 3.55)	-0.96	(-7.61, 5.69)	3.83	(-0.40, 8.06)	4.50	(-2.22, 11.21)	2.96	(-3.06, 8.99)
>627 ng/g	-3.16	(-7.52, 1.19)	-6.36	(-12.53, -0.19)	-1.70	(-8.36, 4.96)	3.23	(-0.94, 7.39)	4.18	(-2.47, 10.83)	3.05	(-2.91, 3.01)
p trend		0.15		0.04		0.78		0.13		0.23		0.31

Main limitation:

exposure assessment in dust samples at the time of the neuropsychological testing; reflects mixture/correlated compounds

Crédit diapositive : Cécile Chevrier Inserm Irset

Chlordécone : PE emblématique



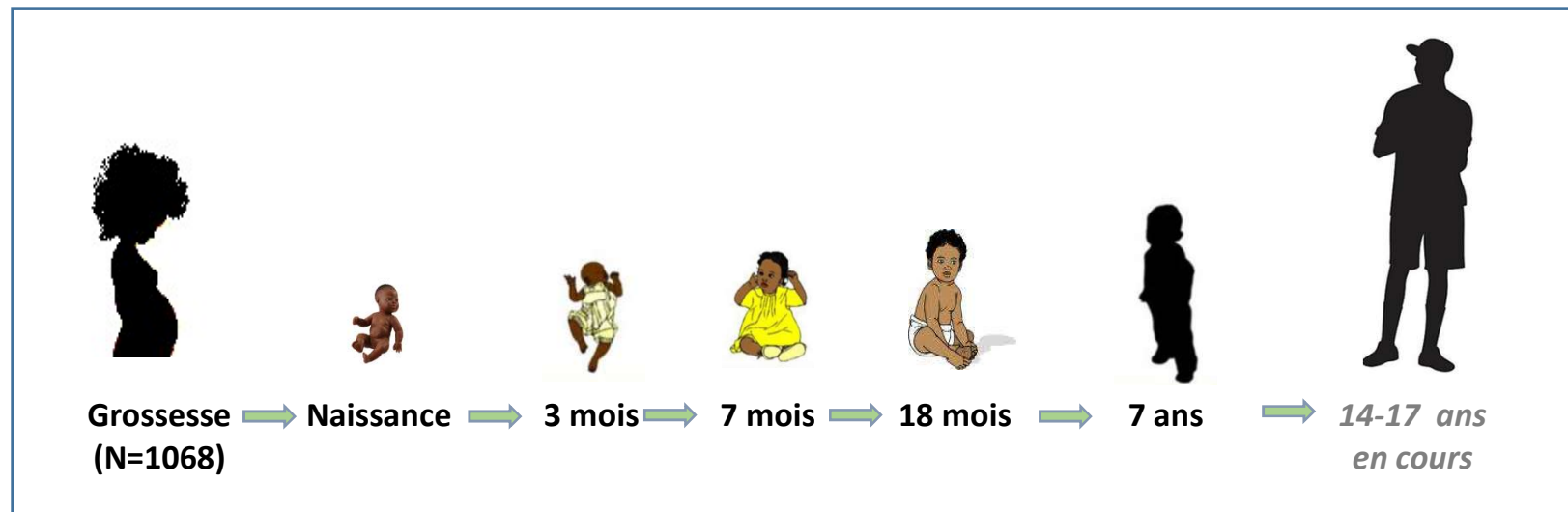
- **Insecticide organochloré** utilisé de 1973 à 1993 pour lutter contre le charançon noir du bananier en Guadeloupe et en Martinique.
- **Demi-vie importante** dans l'environnement : contamination de nombreuses denrées alimentaires, végétales et animales, terrestres et aquatiques à l'origine de la contamination généralisée des populations.
- **Etudes animales** : reprotoxique, neurotoxique, cancérigène
- **PE avéré** : Propriétés oestrogéniques et progestagéniques

Cohorte mères-enfants TIMOUN



Cohorte mères-enfants mise en place entre 2004 et 2007 en Guadeloupe

Objectif: étudier les conséquences sanitaires des expositions pré et post-natales au chlordécone sur le déroulement de la grossesse et le développement de l'enfant



Crédit diapositive : Luc Multigner Inserm Irset



Quelques résultats de la cohorte TIMOUN

Naissance :

- Pas d'augmentation risque :
 - pré-éclampsie, diabète gestionnel (Saunders et al. 2014)
 - malformations congénitales et cryptorchidies (Rouget et al. 2020)
- Augmentation risque prématurité (Kadhel et al. 2014)

Compatible avec un mécanisme résultant des propriétés progestagénique du chlordécone

Développement staturo-pondéral :

- Naissance pas d'association PN (mais interaction gain de poids maternel pendant la grossesse). Hervé et al 2016.
- 0 à 18 mois : Association exposition prénatale et IMC plus élevé chez le garçon (3 mois) et chez la fille (7 et 18 mois). Costet et al 2015.
- À 7ans : pas d'association exposition prénatale avec indicateur composite adiposité. Costet et al 2022.



Quelques résultats de la cohorte TIMOUN

Neuro-développement à 7ans

Saint Amour 2020; Desrochers-Couture 2021; Oulhote 2023

Association à des moins bons scores estimant la sensibilité aux contrastes visuelles chez les deux sexes [exposition prénatale] et post-natale chez les garçons [exposition postnatale] .

Association avec une plus grande fréquence régulière de tremblement de la main, dominante et non dominante, sans distinction de sexe [exposition prénatale]

Association à des moins bonnes capacités cognitives chez les garçons [exposition postnatale] exprimées par des moins bons scores estimant la compréhension verbale, la mémoire de travail et le raisonnement perceptif.

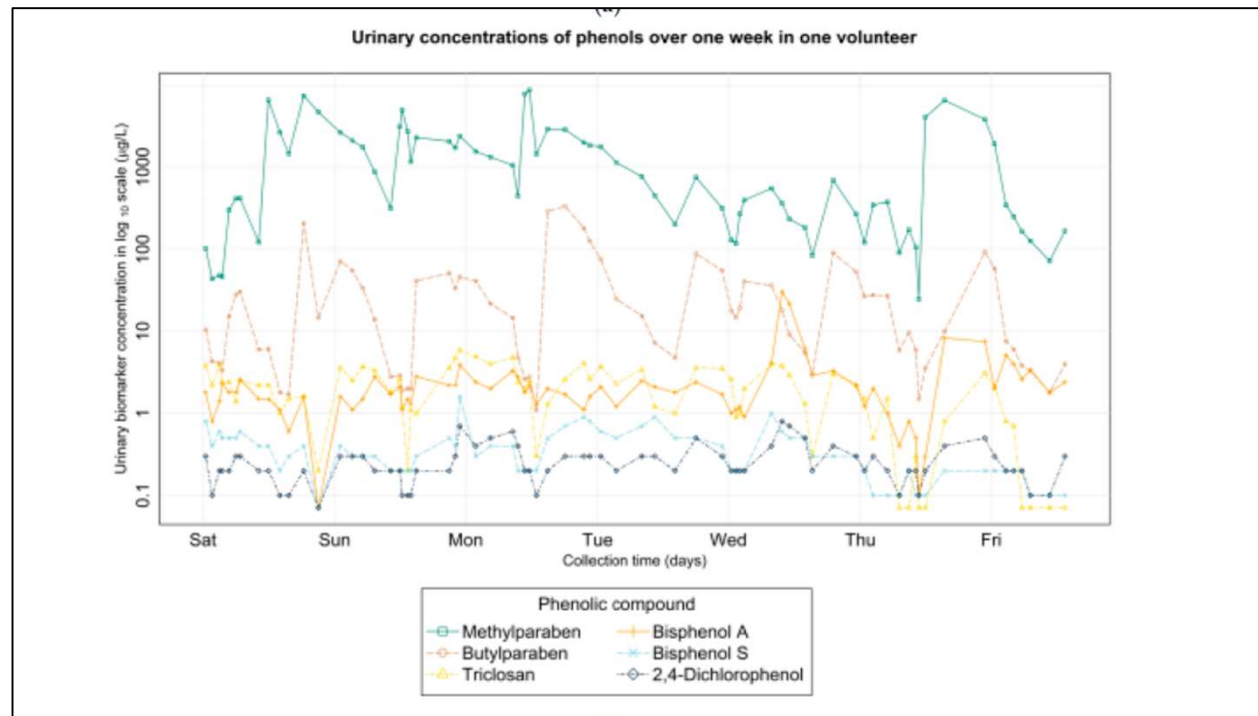
Association des difficultés comportementales internalisées chez les filles [exposition prénatale]

Association des difficultés comportementales externalisés chez les deux sexes [exposition postnatale]

Compatible avec les observations animales (troubles de la motricité, de l'apprentissage et du comportement) et où des mécanismes mettant en jeux la régulation neuroendocrinienne et hormonale pourraient intervenir en fonction de la période d'exposition et/ou du sexe

Crédit diapositive : Luc Multigner Inserm Irset

Problématique mesure exposition PE non persistants Exemple variabilité Phénols



Lyon-Caen et al 2019

Etude Pilote Cohorte SEPAGES Stratégie de pooling Vernet et al. 2019

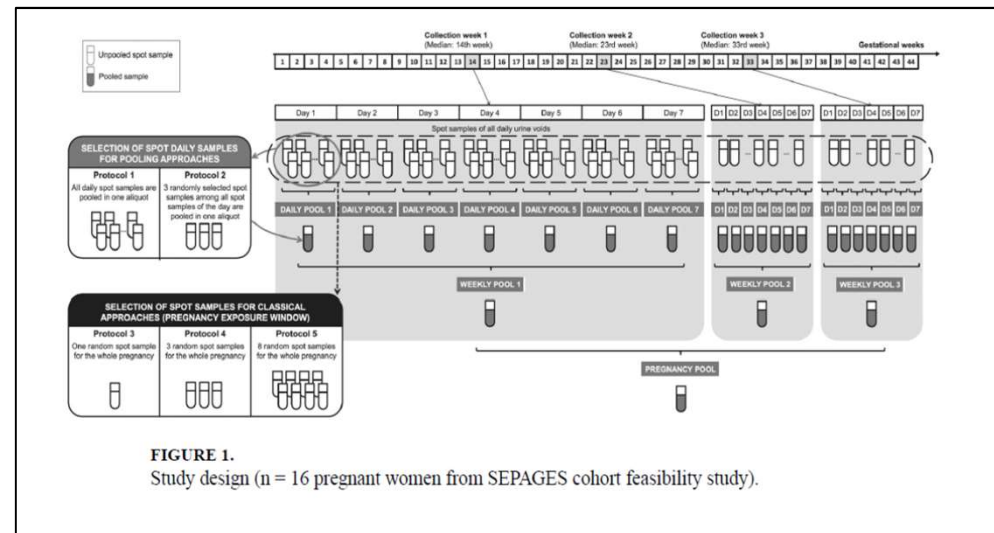
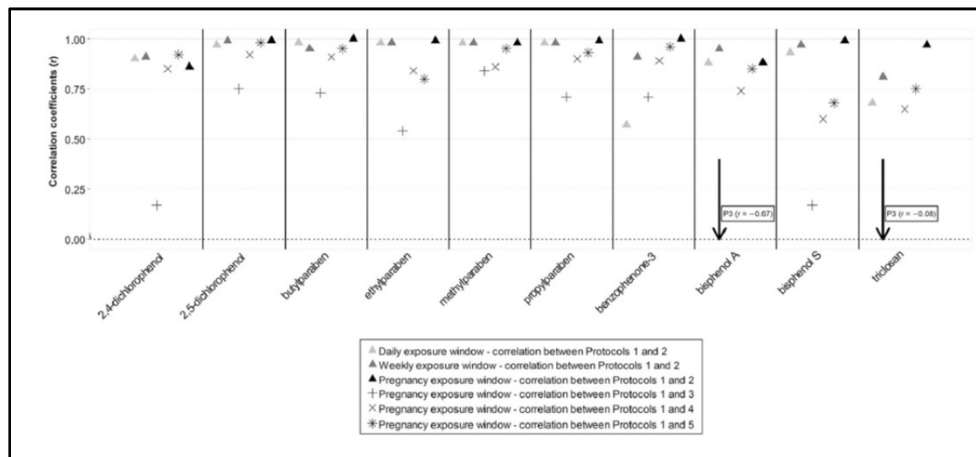


FIGURE 1.
Study design (n = 16 pregnant women from SEPAGES cohort feasibility study).



Le protocole avec pool 3 urines par jour
chaque jour semaine presque aussi efficace
que pool toute la semaine sauf pour
triclosan et benzophénone-3

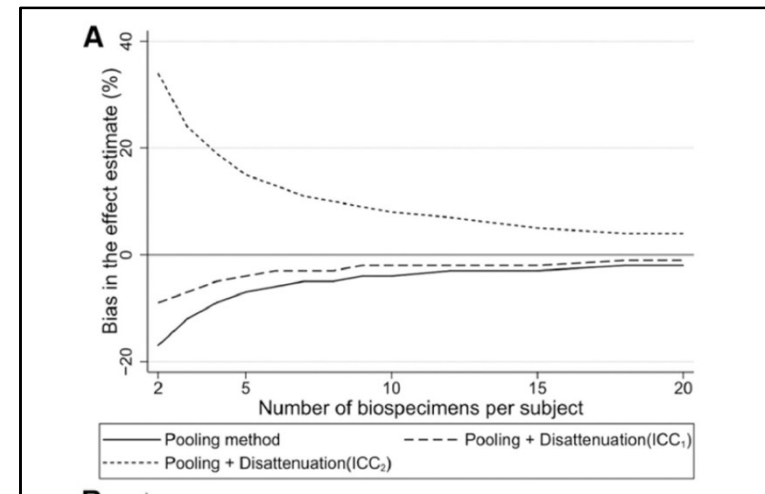


FIGURE 3.
Bias in the health effect estimate (in %) depending on the number of biospecimens pooled per subject to assess exposure (1,000 simulation runs with 3,000 subjects each; continuous health outcome, true effect β true = -100 g). A, Methylparaben (ICC₁ of 0.85 and ICC₂ of 0.45). B, Bisphenol A (ICC₁ of 0.38 and ICC₂ of 0.2).

Exposure to a mixture of non-persistent environmental chemicals and neonatal thyroid function in a cohort with improved exposure assessment

Coiffier et al. Env Int 2023

442 couples mères-enfants de la cohorte SEPAGES

Mesure phénols, phtalates à partir de 2 pools urines (médiane 18 SA et 34 SA) :
chacun avec médiane 21 prélèvements d'urine

Metabolites	T4 (N = 434)			TSH (N = 442)		
	β (95%CI)	Interaction with child sex (p-values)	Interaction with iodine ^a (p-values)	β (95%CI)	Interaction with child sex (p-values)	Interaction with iodine ^a (p-values)
Phenols						
Bisphenol A	0.86 (-1.81; 3.52)	0.04	0.61	0.00 (-0.08; 0.08)	0.37	0.83
Bisphenol S						
< LOD at 2 time points	Ref			Ref		
< LOD at one time point	2.62 (-1.56; 6.79)	0.03	0.66	-0.04 (-0.17; 0.08)	0.8	0.06
> LOD	3.13 (-3.61; 9.87)		0.59	0.13 (-0.08; 0.33)		0.87
Triclosan	-1.18 (-2.32; -0.04)	0.07	0.84	-0.03 (-0.06; 0.01)	0.16	0.35
Benzophenone-3	1.61 (0.19; 3.04)	0.67	0.89	-0.02 (-0.07; 0.02)	0.23	0.95
Methyl paraben	-1.11 (-2.45; 0.24)	0.14	0.29	-0.01 (-0.05; 0.03)	0.76	0.55
Ethyl paraben	0.25 (-1.21; 1.70)	0.78	0.79	0.02 (-0.03; 0.06)	0.85	0.68
Propyl paraben	-0.83 (-1.63; -0.03)	0.04	0.20	0.01 (-0.01; 0.03)	0.41	0.88
Butyl paraben						
< LOD at 2 time points	Ref			Ref		
< LOD at one time point	-2.54 (-7.16; 2.08)	0.2	0.50	0.08 (-0.06; 0.22)	>0.90	0.76
> LOD	-0.57 (-6.70; 5.56)		0.33	0.22 (0.03; 0.40)		0.09
Phthalate metabolites						
MEP	1.21 (-0.99; 3.41)	0.96	0.57	0.01 (-0.06; 0.07)	0.62	0.35
MnBP	-0.67 (-4.24; 2.91)	0.55	0.12	0.10 (0.00; 0.21)	0.25	0.50
MiBP	0.56 (-2.76; 3.89)	0.69	0.03	-0.01 (-0.11; 0.09)	0.81	0.44
MBzP	-0.84 (-3.62; 1.94)	0.37	0.19	0.01 (-0.08; 0.09)	0.66	0.33
OH-MPHP	-2.64 (-6.82; 1.54)	0.16	0.59	0.01 (-0.11; 0.14)	0.73	0.39
ΣDEHP	-1.61 (-5.67; 2.44)	0.43	0.27	0.07 (-0.06; 0.19)	0.27	0.24
ΣDiNP	-0.50 (-3.71; 2.71)	0.4	0.18	-0.01 (-0.11; 0.09)	0.03	0.61
Non-phthalate plasticizer						
ΣDiNCH	1.13 (-1.35; 3.61)	0.27	0.31	-0.02 (-0.10; 0.06)	0.57	0.49

Abbreviations: LOD: limit of detection. MBzP: monobenzyl phthalate. MEP: monoethyl phthalate. MiBP: mono-iso-butyl phthalate. MnBP: mono-n-butyl phthalate. OH-

Et en milieu Professionnel ?

- Bcp moins de choses...

Occupational Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Birth Weight and Length of Gestation: A European Meta-Analysis

Laura Birks,^{1,2,3} Maribel Casas,^{1,2,3} Ana M. Garcia,^{2,4,5} Jan Alexander,⁶ Henrique Barros,⁷ Anna Bergström,⁸ Jens Peter Bonde,⁹ Alex Burdorf,¹⁰ Nathalie Costet,¹¹ Asta Danileviciute,¹² Merete Eggesbo,⁶ Mariana F. Fernández,^{2,13} M. Carmen González-Galarzo,⁴ Regina Gražulevičienė,¹² Wojciech Hanke,¹⁴ Vincent Jaddoe,¹⁵ Manolis Kogevinas,^{1,2,16,17} Inger Kull,^{18,19} Aitana Lertxundi,^{20,21} Vasiliki Melaki,²² Anne-Marie Nybo Andersen,²³ Nicolás Olea,^{2,13} Kinga Polanska,¹⁴ Franca Rusconi,²⁴ Loreto Santa-Marina,^{2,23,25} Ana Cristina Santos,⁸ Tanja Vrijkotte,²⁶ Daniela Zugna,²⁷ Mark Nieuwenhuijsen,^{1,2,3} Sylvaine Cordier,¹¹ and Martine Vrijheid^{1,2,3}

Environmental Health Perspectives • VOLUME 124 | NUMBER 11 | November 2016

**Méta-analyses 13 cohortes
européennes
Mères-enfants**

**Utilisation matrice emplois-
expositions PE 10 classes de
composés
Matrice de Browners et al
2009.**

Table 2. Chemical groups and subgroups of substances with endocrine-disrupting potential that were used in the Brouwers et al. (2009) job exposure matrix.

Chemical group	Subgroups
Polycyclic aromatic hydrocarbons	None
Polychlorinated organic compounds	Polychlorinated biphenyls Dioxins, furans, polychlorinated naphthalene Hexachlorobenzene Octachlorostyrene
Pesticides	Organochlorines Carbamates Organophosphates Tributyltin Pyrethroids Other pesticides
Phthalates	Di(2-ethylhexyl) phthalate, di-isononyl phthalate, di- <i>n</i> -hexyl phthalate Benzylbutyl phthalate Dibutyl phthalate Diethyl phthalate
Organic solvents	Ethylene glycol ethers Styrene Toluene Xylene Trichloroethylene Perchloroethylene
Bisphenol A	None
Alkylphenolic compounds	Alkylphenolic ethoxylates Alkylphenols
Brominated flame retardants	Tetrabromobisphenol A Hexabromocyclodecane Polybrominated bisphenyl ethers
Metals	Arsenic Cadmium Copper Lead Mercury
Miscellaneous	Benzophenones Parabens Siloxanes

Occupational Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Birth Weight and Length of Gestation: A European Meta-Analysis

Laura Birks,^{1,2,3} Maribel Casas,^{1,2,3} Ana M. Garcia,^{2,4,5} Jan Alexander,⁶ Henrique Barros,⁷ Anna Bergström,⁸ Jens Peter Bonde,⁹ Alex Burdorf,¹⁰ Nathalie Costet,¹¹ Asta Danileviciute,¹² Merete Eggesbo,⁶ Mariana F. Fernández,^{2,13} M. Carmen González-Galarzo,⁴ Regina Gražulevičienė,¹² Wojciech Hanke,¹⁴ Vincent Jaddoe,¹⁵ Manolis Kogevinas,^{1,2,16,17} Inger Kull,^{18,19} Aitana Lertxundi,^{20,21} Vasiliki Melaki,²² Anne-Marie Nybo Andersen,²³ Nicolás Olea,^{2,13} Kinga Polanska,¹⁴ Franca Rusconi,²⁴ Loreto Santa-Marina,^{2,23,25} Ana Cristina Santos,⁸ Tanja Vrijkotte,²⁶ Daniela Zugna,²⁷ Mark Nieuwenhuijsen,^{1,2,3} Sylvaine Cordier,¹¹ and Martine Vrijheid^{1,2,3}

Environmental Health Perspectives • VOLUME 124 | NUMBER 11 | November 2016

Table 5. Maternal occupational exposure to endocrine-disrupting chemical groups during pregnancy by cohorts as classified by application of a job exposure matrix to job titles [n (%)].^a

Cohort	ABCD	BAMSE	DNBC	Generation R	Generation XXI	INMA Granada	INMA New	KANC	MoBa	NINFEA	Pélagie	REPRO PL	Rhea	Total
Total (n)	5,216	3,525	69,157	5,150	5,656	186	1,550	3,477	30,192	2,455	2,875	970	870	131,279
No occupational EDC exposure	4,715 (90.4)	3,116 (88.4)	61,124 (88.4)	4,573 (88.8)	4,731 (83.7)	140 (75.3)	1,126 (72.7)	3,092 (88.9)	27,579 (91.4)	2,300 (93.7)	2,402 (83.6)	851 (87.7)	609 (70.0)	116,358 (88.6)
Exposed to ≥ 1 EDC group	501 (9.6)	409 (11.6)	8,033 (11.6)	577 (11.2)	925 (16.4)	46 (24.7)	424 (27.4)	385 (11.1)	2,613 (8.7)	155 (6.3)	473 (16.5)	119 (12.3)	261 (30.0)	14,921 (11.4)
1–3 EDC groups	435 (8.3)	336 (9.5)	6,470 (9.4)	492 (9.6)	907 (16.0)	25 (13.4)	360 (23.2)	332 (9.6)	1,990 (6.6)	139 (5.7)	362 (12.6)	85 (8.8)	117 (13.5)	12,050 (9.2)
≥ 4 EDC groups	66 (1.3)	73 (2.1)	1,563 (2.3)	85 (1.7)	18 (0.3)	21 (11.3)	64 (4.1)	53 (1.5)	623 (2.1)	16 (0.7)	111 (3.9)	34 (3.5)	144 (16.6)	2,871 (2.2)
PAHs	159 (3.3)	52 (1.5)	1,074 (1.7)	291 (6.0)	43 (0.9)	9 (6.0)	70 (5.9)	125 (3.9)	404 (1.4)	25 (1.1)	41 (1.7)	15 (1.7)	39 (6.0)	2,347 (2.0)
Polychlorinated organic compounds	1 (0.0)	4 (0.1)	137 (0.2)	0	11 (0.2)	0	7 (0.6)	3 (0.1)	14 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	183 (0.2)
Pesticides	18 (0.5)	2 (0.5)	440 (1.8)	31 (1.5)	18 (0.7)	18 (11.4)	12 (1.6)	24 (0.9)	551 (2.7)	39 (1.8)	68 (4.5)	7 (1.7)	18 (16.6)	2,409 (2.0)
Phthalates	13 (1.5)	15 (2.3)	750 (2.6)	42 (1.9)	14 (0.8)	22 (13.6)	8 (5.6)	9 (1.9)	213 (2.2)	2 (0.7)	51 (4.6)	9 (3.8)	104 (19.3)	3,004 (2.5)
Organic solvents	260 (5.2)	245 (7.3)	4,581 (7.0)	197 (4.1)	486 (9.3)	26 (15.7)	303 (21.2)	151 (4.7)	1,240 (4.3)	59 (2.5)	297 (11.0)	63 (6.9)	192 (24.0)	8,100 (6.5)
BPA	0	1 (0.0)	35 (0.1)	0	0	0	10 (0.9)	3 (0.1)	0	1 (0.0)	7 (0.3)	2 (0.2)	0	59 (0.1)
APCs	187 (3.8)	148 (4.5)	3,006 (4.7)	130 (2.8)	760 (13.8)	30 (17.7)	251 (18.2)	123 (3.8)	1,047 (3.7)	29 (1.2)	271 (10.1)	43 (4.8)	187 (23.5)	6,212 (5.1)
BFRs	1 (0.0)	1 (0.0)	41 (0.1)	0	59 (1.2)	2 (1.4)	13 (1.1)	3 (0.1)	14 (0.1)	1 (0.0)	9 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.2)	149 (0.1)
Metals	78 (1.6)	126 (3.9)	2,756 (4.3)	99 (2.1)	457 (8.8)	17 (10.8)	72 (6.0)	101 (3.2)	641 (2.3)	37 (1.6)	131 (5.2)	54 (6.0)	116 (16.0)	4,685 (3.9)
Miscellaneous chemicals	58 (1.2)	58 (1.8)	826 (1.3)	46 (1.0)	0	9 (6.0)	55 (4.7)	47 (1.5)	410 (1.5)	14 (0.6)	61 (2.5)	23 (2.6)	40 (6.2)	1,647 (1.4)

Abbreviations: APCs, alkylphenolic compounds; BFRs, brominated flame retardants; BPA, bisphenol A; EDC, endocrine-disrupting chemicals; PAHs, polycyclic aromatic hydrocarbons.

^aNumber of mothers with exposure and outcome data.

Occupational Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Birth Weight and Length of Gestation: A European Meta-Analysis

Laura Birks,^{1,2,3} Maribel Casas,^{1,2,3} Ana M. Garcia,^{2,4,5} Jan Alexander,⁶ Henrique Barros,⁷ Anna Bergström,⁸ Jens Peter Bonde,⁹ Alex Burdorf,¹⁰ Nathalie Costet,¹¹ Asta Danileviciute,¹² Merete Eggesbo,⁶ Mariana F. Fernández,^{2,13} M. Carmen González-Galarzo,⁴ Regina Gražulevičienė,¹² Wojciech Hanke,¹⁴ Vincent Jaddoe,¹⁵ Manolis Kogevinas,^{1,2,16,17} Inger Kull,^{18,19} Aitana Lertxundi,^{20,21} Vasiliki Melaki,²² Anne-Marie Nybo Andersen,²³ Nicolás Olea,^{2,13} Kinga Polanska,¹⁴ Franca Rusconi,²⁴ Loreto Santa-Marina,^{2,23,25} Ana Cristina Santos,⁸ Tanja Vrijkotte,²⁶ Daniela Zugna,²⁷ Mark Nieuwenhuijsen,^{1,2,3} Sylvaine Cordier,¹¹ and Martine Vrijheid^{1,2,3}

Environmental Health Perspectives • VOLUME 124 | NUMBER 11 | November 2016

Table 6. Maternal occupational exposures to EDC groups during pregnancy as classified by a job exposure matrix and meta-analyzed associations (95% CI) with birth weight and length of gestation.^a

Exposure	n ^c	Birth weight (g)	Term LBW ^b		Length of gestation (days)	Preterm delivery	
		β (95% CI)	Cases (n)	OR (95% CI)	β (95% CI)	Cases (n)	OR (95% CI)
No occupational EDC exposure	16,358	Reference	1,252	Reference	Reference	5,407	Reference
Exposed to ≥ 1 EDC group	14,921	-6.16 (-14.84, 2.51)	231	1.25 (1.04, 1.49)*	0.11 (-0.13, 0.35)	734	0.97 (0.88, 1.07)
1–3 EDC groups	12,050	-8.03 (-17.47, 1.41)	189	1.25 (1.03, 1.52)*	0.15 (-0.11, 0.42)	577	0.96 (0.86, 1.06)
≥ 4 EDC groups	2,871	0.32 (-18.68, 19.32)	42	2.11 (1.10, 4.06) ^{d*}	-0.05 (-0.58, 0.47)	157	1.10 (0.90, 1.35)
PAHs	2,347	-14.49 (-35.08, 6.09)	57	1.62 (1.12, 2.34) ^d	0.42 (-0.15, 0.99)	105	0.92 (0.73, 1.17)
PCBs	183	54.95 (-18.09, 128.00)	0	—	-0.04 (-3.51, 3.43) ^d	9	1.10 (0.48, 2.54)
Pesticides	2,409	1.23 (-18.98, 21.44)	33	1.85 (1.15, 2.98)*	0.01 (-1.05, 1.03) ^d	119	0.99 (0.78, 1.24)
Phthalates	3,004	-9.86 (-38.40, 18.69) ^d	45	2.35 (1.16, 4.75) ^{d*}	-0.02 (-0.53, 0.50)	165	1.10 (0.90, 1.34)
Organic solvents	8,100	-9.90 (-21.45, 1.66)	118	1.24 (0.97, 1.60)	0.05 (-0.27, 0.37)	420	1.05 (0.92, 1.18)
BPA	59	-66.62 (-184.16, 50.92)	2	—	3.89 (0.71, 7.07)*	1	—
APCs	6,212	-8.03 (-21.45, 5.38)	112	1.33 (1.02, 1.74)*	-0.09 (-0.62, 0.44) ^d	357	1.12 (0.98, 1.29)
BFRs	149	-43.48 (-117.70, 30.75)	5	3.88 (1.37, 11.02)*	2.77 (0.65, 4.89)*	6	0.92 (0.28, 3.03)
Metals	4,685	-6.39 (-20.99, 8.21)	72	1.53 (1.13, 2.07)*	0.24 (-0.17, 0.64)	236	0.96 (0.81, 1.13)
Miscellaneous	1,647	2.59 (-21.92, 27.10)	21	1.78 (0.61, 5.26) ^d	-0.31 (-0.99, 0.37)	88	1.17 (0.90, 1.51)

Abbreviations: —, there were < 5 exposed cases overall and meta-analysis was not completed. APCs, alkylphenolic compounds; BFRs, brominated flame retardants; BPA, bisphenol A; EDC, endocrine-disrupting chemicals; LBW, low birth weight; PAHs, polycyclic aromatic hydrocarbons; PCBs, polychlorinated organic compounds.

^aFor all models 116,358 unexposed mothers are used as reference group. All complete case models are adjusted for maternal age, parity, maternal education, maternal smoking, maternal BMI, marital status, sex of newborn, and race and gestational age, where applicable. ^bFor term LBW, preterm births (n = 6,141) are excluded from analysis. ^cNumber of mothers with exposure and outcome data. ^dHeterogeneity existed among cohorts (Cochran's Q-test p < 0.05 and/or I² ≥ 25%), weights are from random effects analysis. *p < 0.05.

Maternal occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals during pregnancy and semen parameters in adulthood: results of a nationwide cross-sectional study among Swiss conscripts

M. Istvan¹, R. Rahban^{2,3}, B. Dananche¹, A. Senn^{2,3}, E. Stettler^{2,3,4},
L. Multigner¹, S. Nef^{2,3}, and R. Garlantézec^{5,*}

Objective : To investigate the relationship between maternal occupational exposure to EDCs during pregnancy and semen parameters in adulthood.

Methods :

- We used data from a nationwide cross-sectional study 1,737 Swiss conscripts aged 18 to 22 years between 2005 and 2017.
- Conscript and parent completed questionnaires (occupation during pregnancy) prior to the collection of a semen sample.
- Maternal occupational exposure to potential EDC categories was defined using a job-exposure matrix (JEM).
- Logistic regressions adjusted for potential confounding factors. OR 95% CI.

Maternal occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals during pregnancy and semen parameters in adulthood: results of a nationwide cross-sectional study among Swiss conscripts.

Istvan et al. *Human Reproduction*, 2021 (Vol 36, p.1948–1958).

Maternal Exposure	Exposure to any EDC category (dichotomous)		aOR (95% CI) ^a	Exposure to multiple EDC categories				aOR (95% CI) ^a
	No (n = 846)	Yes (n = 138)		No (n = 846)	1-3 EDC categories (n = 65)		≥ 4 EDC categories (n = 73)	
Semen volume								
< 2 mL	164 (19.4%)	37 (26.8%)	1.62 (1.03, 2.54)	164 (19.4%)	15 (23.1%)	1.33 (0.69, 2.56)	22 (30.1%)	1.89 (1.07, 3.35)
≥ 2 mL	682 (80.6%)	101 (73.2%)	Reference	682 (80.6%)	50 (76.9%)	Reference	51 (69.9%)	Reference
Sperm concentration								
< 20 × 10 ⁶ mL ⁻¹	165 (19.5%)	38 (27.5%)	1.58 (1.01, 2.47)	165 (19.5%)	19 (29.2%)	1.75 (0.95, 3.23)	19 (26.0%)	1.45 (0.80, 2.61)
≥ 20 × 10 ⁶ mL ⁻¹	681 (80.5%)	100 (72.5%)	Reference	681 (80.5%)	46 (70.8%)	Reference	54 (74.0%)	Reference
Total sperm count								
< 40 × 10 ⁶	117 (13.8%)	29 (21.0%)	1.70 (1.03, 2.82)	117 (13.8%)	12 (18.5%)	1.38 (0.66, 2.87)	17 (23.3%)	2.01 (1.06, 3.79)
≥ 40 × 10 ⁶	729 (86.2%)	109 (79.0%)	Reference	729 (86.2%)	53 (81.5%)	Reference	56 (76.7%)	Reference
Sperm motility ^b								
< 50%	465 (55.4%)	73 (53.7%)	0.93 (0.63, 1.37)	465 (55.4%)	29 (45.3%)	0.68 (0.39, 1.18)	44 (61.1%)	1.21 (0.72, 2.05)
≥ 50%	374 (44.6%)	63 (46.3%)	Reference	374 (44.6%)	35 (54.7%)	Reference	28 (38.9%)	Reference
Normal forms ^c								
< 4%	338 (41.9%)	51 (39.2%)	0.83 (0.56, 1.24)	338 (41.9%)	19 (31.7%)	0.60 (0.33, 1.08)	32 (45.7%)	1.08 (0.64, 1.81)
≥ 4%	468 (58.1%)	79 (60.8%)	Reference	468 (58.1%)	41 (68.3%)	Reference	38 (54.3%)	Reference

Note: CI, confidence interval.

^aaOR: odds ratio adjusted for length of abstinence, season of semen collection, time between collection and analysis, recruitment center, conscript's BMI, conscript's smoking, alcohol and recreational drug consumption, conscript's occupational exposure, consumption of bodybuilding supplements, history of inguinal hernia surgery, cryptorchidism surgery, varicocele surgery, or hypospadias surgery, and maternal and paternal smoking during pregnancy.

^bGrade a + b.

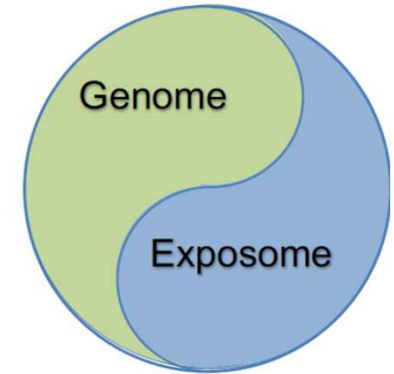
^cAdditional adjustment for method of morphology assessment.

Associations avec Pesticides, Phtalates et métaux lourds

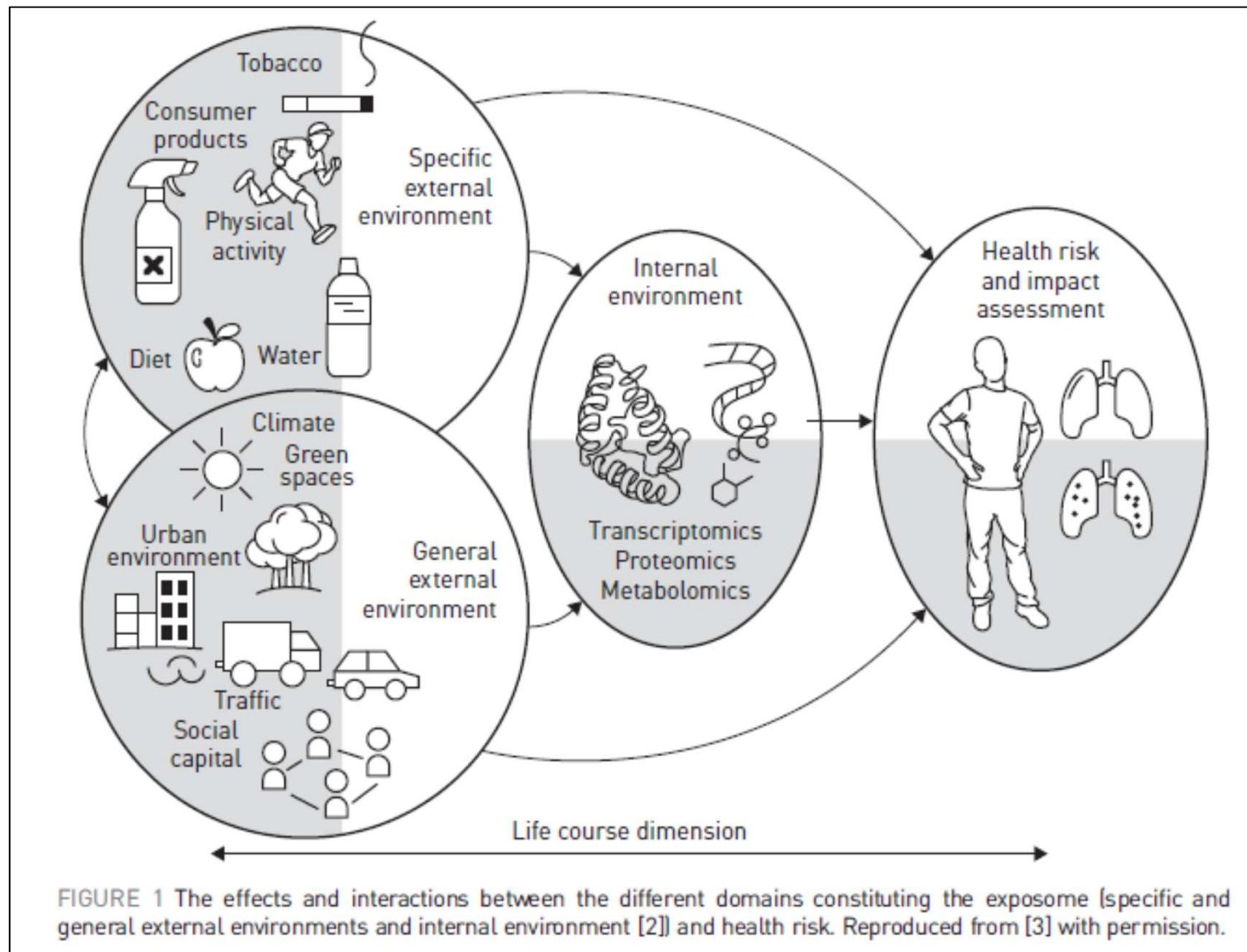
Exposome définition

Editorial

**Complementing the Genome with an “Exposome”:
The Outstanding Challenge of Environmental
Exposure Measurement in Molecular Epidemiology**



« L'exposome englobe les expositions
environnementales tout au long de la vie
(y compris les facteurs liés au style de vie),
à partir de la période prénatale. »



Le projet HELIX, *Human Early-life Exposome*

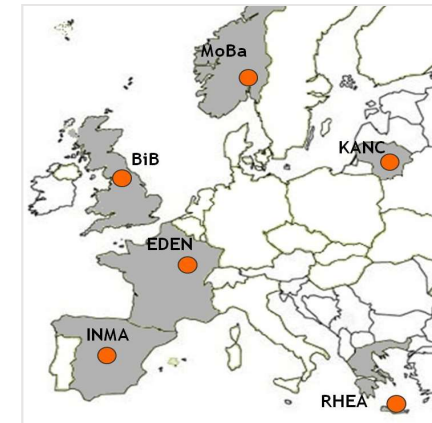
Un des premiers projets Exposome
(2013-2017; IP : M. Vrijheid, ISGlobal)



ISGlobal

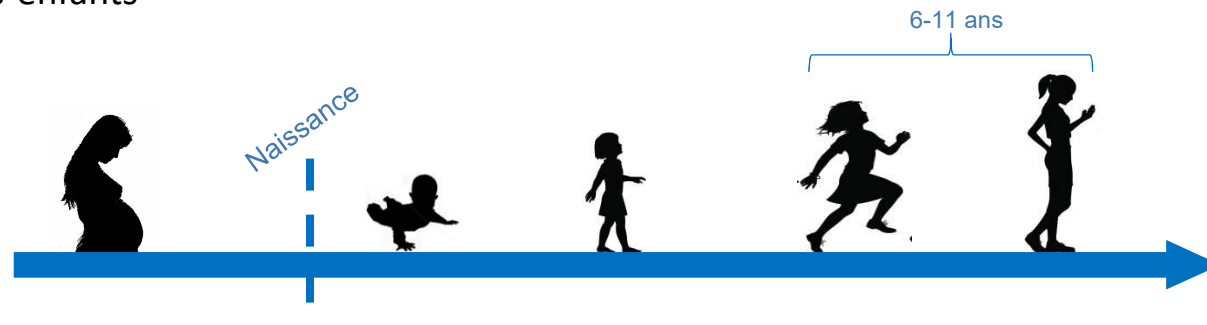
HELIX BUILDING
THE EARLY-LIFE
EXPOSOME

- **Objectifs** : mesurer et décrire de multiples expositions environnementales pendant la grossesse et l'enfance et d'étudier les liens entre ces expositions, des signatures omiques et des effets sur la santé des enfants.



Vrijheid et al, EHP 2014

- **Six cohortes mères-enfants**
 - Cohorte entière : données de santé préexistantes, **n=32000** paires mères-enfants
 - Sous-cohorte : suivi standardisé des enfants à l'âge de 6-11 ans (examen clinique, prélèvements biologiques, ...), **n=1301** paires mères-enfants



Composantes de l'exposome étudiées

Exposome externe (urbain)

Système d'Information Géographique (SIG)

- **Pollution de l'air** - NO₂, PM₁₀, PM_{2.5}, absorbance
- **Environnement bâti** - Densité de population, densité du bâti, marchabilité, connections, ...
- **Espaces naturels** - Espaces verts, Espaces bleus, NDVI
- **Bruit** - 24h (Lden), Nuit (Ln)
- **Trafic routier** - Proximité, densité du trafic,...
- **Météorologie** - Température, humidité, pression, UV

~30 variables d'exposition

Exposome individuel

Biomarqueurs, questionnaires, modélisation SIG

- **Polluants organiques persistants** – PCBs, OCs, PBDEs, PFASs
- **Pesticides organophosphorés**
- **Phtalates**
- **Phénols** – Bisphenol A, Parabens, Triclosan, Benzophenone-3
- **Métaux** - Mercure, Plomb, Cadmium
- **Fumée du tabac**
- **Habitudes de vie** – alimentation, activité physique, sommeil, ...
- **Facteurs socio-éco** – Composition du foyer, score de ressources...
- **Air intérieur**- PMs, NO₂, benzène, toluène
- **Sous-produits de chloration de l'eau**

~70 variables d'exposition

= Plus de 100 facteurs environnementaux mesurés pendant la grossesse et l'enfance

Ex résultats Helix Exposome et Pression Artérielle

Expositions prénatales

Densité d'installations urbaines

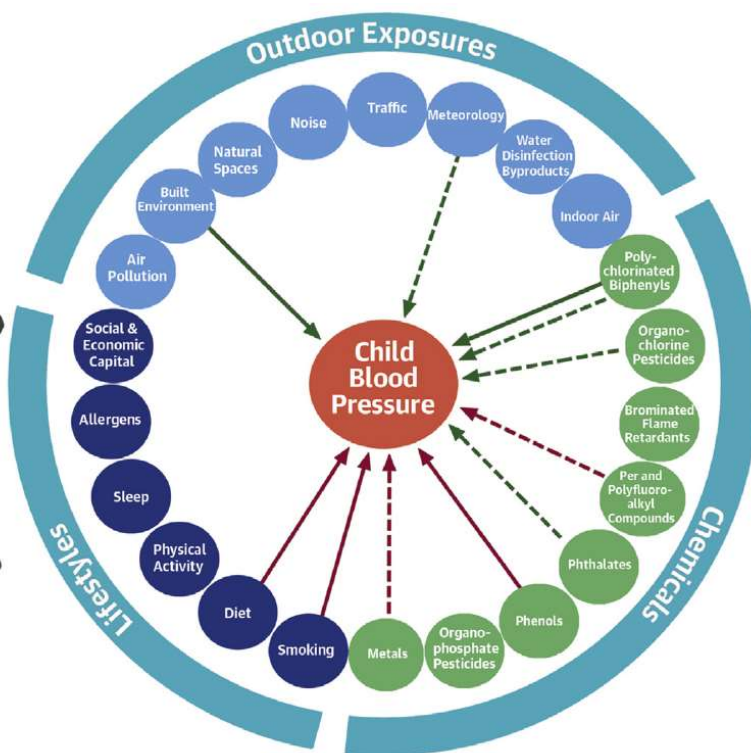
:

Favorise l'activité physique ?

Tabac et BPA:
Diminution du
nombre de néphrons

Faible conso. de poisson :
nutrients deficiency?

Forte conso. de poisson :
effet cocktail ?



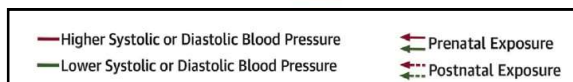
Expositions postnatales

Température:
Dilatation des vaisseaux
sanguins

POPs:
Causalité inverse ?

Phthalates:
Perturbation du
système RAAS ?

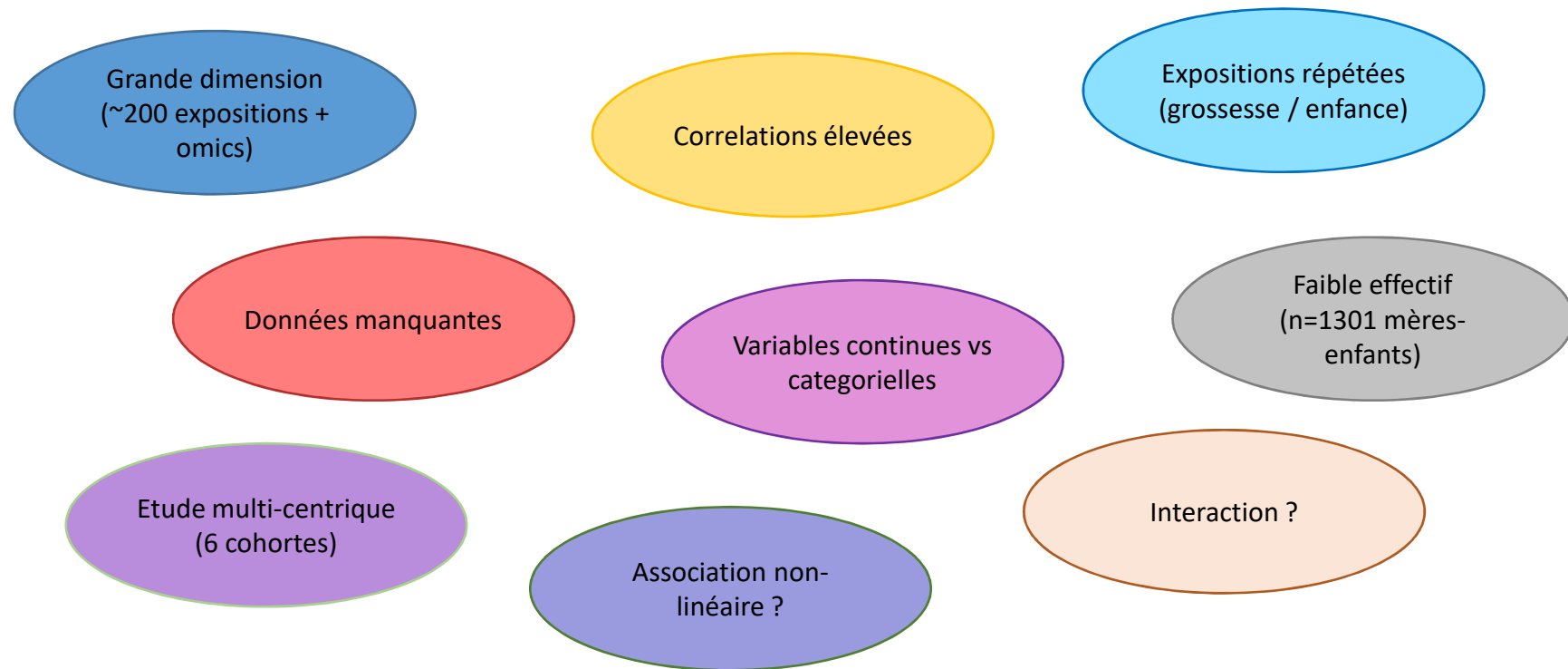
PFOA et Cuivre:
??



Warembourg, JACC 2019

Crédit diapositive : Charline Warembourg Inserm Irset

Etudier les associations entre exposome et santé : Un réel défis statistique



Discussion- Conclusion

- **Efforts de recherche important sur les perturbateurs endocriniens (et les substances chimiques en général) en lien avec des expositions environnementales sur les anomalies du développement**

➡ moins important surement pour les expositions professionnelles

- **Cohortes mères enfants schéma d'étude prospectif**
 - Qualité des données : nombreux FDR pris en compte, maladies/paramètres de santé étudiés (suivi/validation malformations génitales, hormones dans le sang du cordon, échelles validées neuro-développement)
 - Permet de tester des hypothèses sur les origines développementales de la santé (DOHAD)

- **Faiblesse des effectifs pour certaines issues**

Ex : malformations congénitales (-> précisions des estimations)

Intérêt des études poolées (projet européen)

- **Mesure des expositions / biomarqueurs:**
 - Erreurs de mesure non différentielles
 - Marqueurs mélanges ?
 - Demi-vie parfois courte pour non persistant -> Intérêt prélèvements multiples
 - Fenêtre vulnérabilité ?

Discussion- Conclusion

- **Est-ce toujours un mécanisme PE** (épidémiologie sciences de l'observation ne teste pas mécanisme !) ?
 - Ex : Certains résultats PELAGIE pour autres familles chimiques non connues pour être PE (ex : Ethers de glycol excepté EGME) similaires effets substances PE
 - Association niveau PhAA (métabolite 2- phénoxyéthanol) début de grossesse et allongement DNC, modifications hormones stéroïdiennes (Delta 4-androstenedione), compréhension verbale à 6 ans des enfants. ...
 - « Dialogue » entre disciplines (toxicologie et épidémiologie notamment)
- **Résultats observés → nouvelles questions**
- **Perspectives :**
 - Poursuite des suivis de ces cohortes mères enfants précieux : Puberté, santé reproductive, santé cardio-métaboliques ...
 - Approches exposomiques : analyses expositions multiples : (ex : Helix, Athletes)... et pas forcément que PE !

Merci de votre attention