Impact de l'exposition prénatale à des perturbateurs endocriniens : l'étude PELAGIE

Ronan Garlantézec (pour l'équipe PELAGIE)
Inserm U1085 IRSET

Contexte – hypothèse

Plusieurs études animales ou dans des populations humaines ont pointé la 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

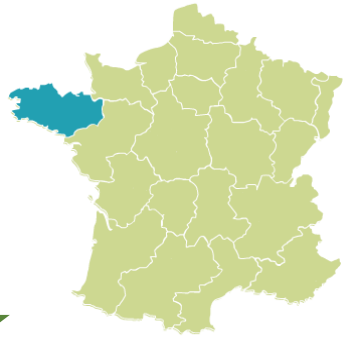
"Susceptibility to disease is set in utero or neonatally as a result of the influences of nutrition and exposures to environmental stressors/toxicants"

J. Heindel, PPTOX 2007

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

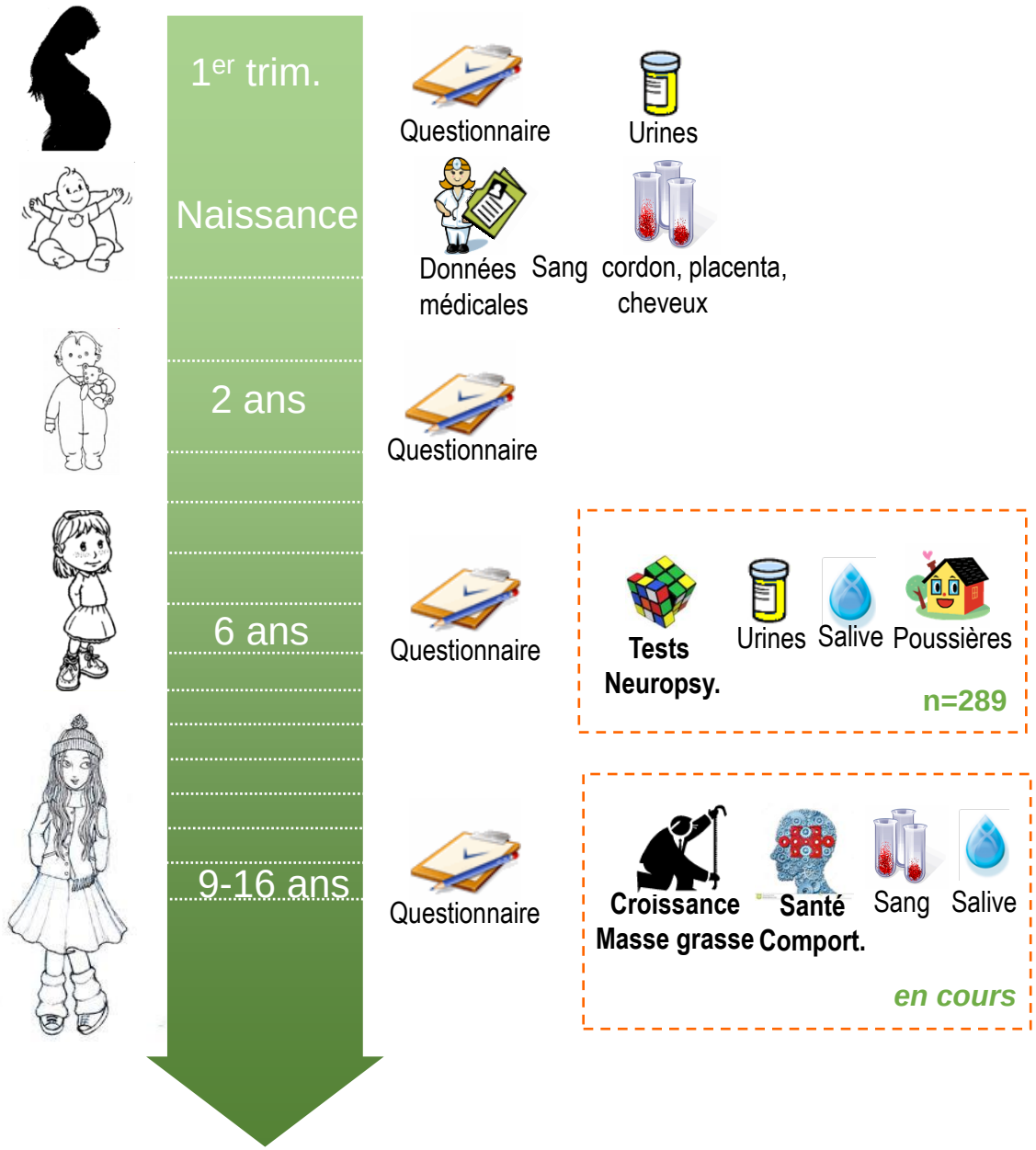


Cohorte mères-enfant recrutée en Bretagne (2002-2006) par des médecins libéraux ou hospitaliers

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]

1505 participants (44%)
[2004-2008]

1404 participants (41%)
(dont 67% avec suivi 2 ans)
[2008-2012]

En cours
(2600 non perdus de vue)
[2015-2022]

Cohorte PELAGIE

Expositions étudiées

Solvants organiques

Pesticides

Sous-produits de la chloration de l'eau

Polluants organiques persistants

Pollution atmosphérique

…Consommation de coquillages et de crustacés

Paramètres étudiés en fonction des hypothèses :

Délai nécessaire à concevoir, malformations congénitales, prématurité,

Croissance intra-utérine, hormones (sang du cordon),

Croissance post-natale,

Infection dans l'enfance,

Asthme et allergies,

Echelle de développement neurocognitif ….

Cohorte PELAGIE – polluants d'intérêts

- **Rappel études épidémiologiques étiologiques :**

  Situation d'observation, différents schémas d'étude

  Etude d'association entre des expositions (ici chimiques) et un (/des) maladie(s)/paramètre(s) santé
  - Hypothèses
  - Définition exposition (choix mesure indirecte/directe …)
  - Définition maladie / paramètres de santé

  Prise en compte des facteurs de confusion

  ➡ Association statistique n'est pas causalité (plausibilité biologique, corpus de connaissances scientifiques de bonnes qualités, cohérences ….)

  ➡ Les mécanismes/modes d'action ne sont pas étudiés

- **Pour cette présentation, deux familles chimiques :**
  - Les polluants organiques persistants (POP) : PE reconnus
  - Les éthers de glycol (EG): plusieurs reprotoxiques reconnus évidence plus faible PE (EGME – MAA)

La cohorte mères-enfants PELAGIE, n=3421

Age maternel médian (années)	**29,9**
Femmes primipares	**44 %**
Indice médian de masse corporel de la mère (kg/m^2)	**21,5**
Avec un niveau d'étude maternel > bac+2	**62 %**
Femmes avec un emploi en début de grossesse	**84%**
Mère fumeuse en début de grossesse	**14 %**
Consommation d'alcool occasionnelle ou régulière par la mère en début de grossesse	**15 %**
Garçons	**50,6%**
Malformation congénitale majeure	**3%**
Prématuré	**5%**

Les polluants organiques persistants (POP)

Insecticides organochlorés (DDT, HCB, lindane)
Polychlorobiphényles (PCBs)
Retardateurs de flamme bromés :
Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)

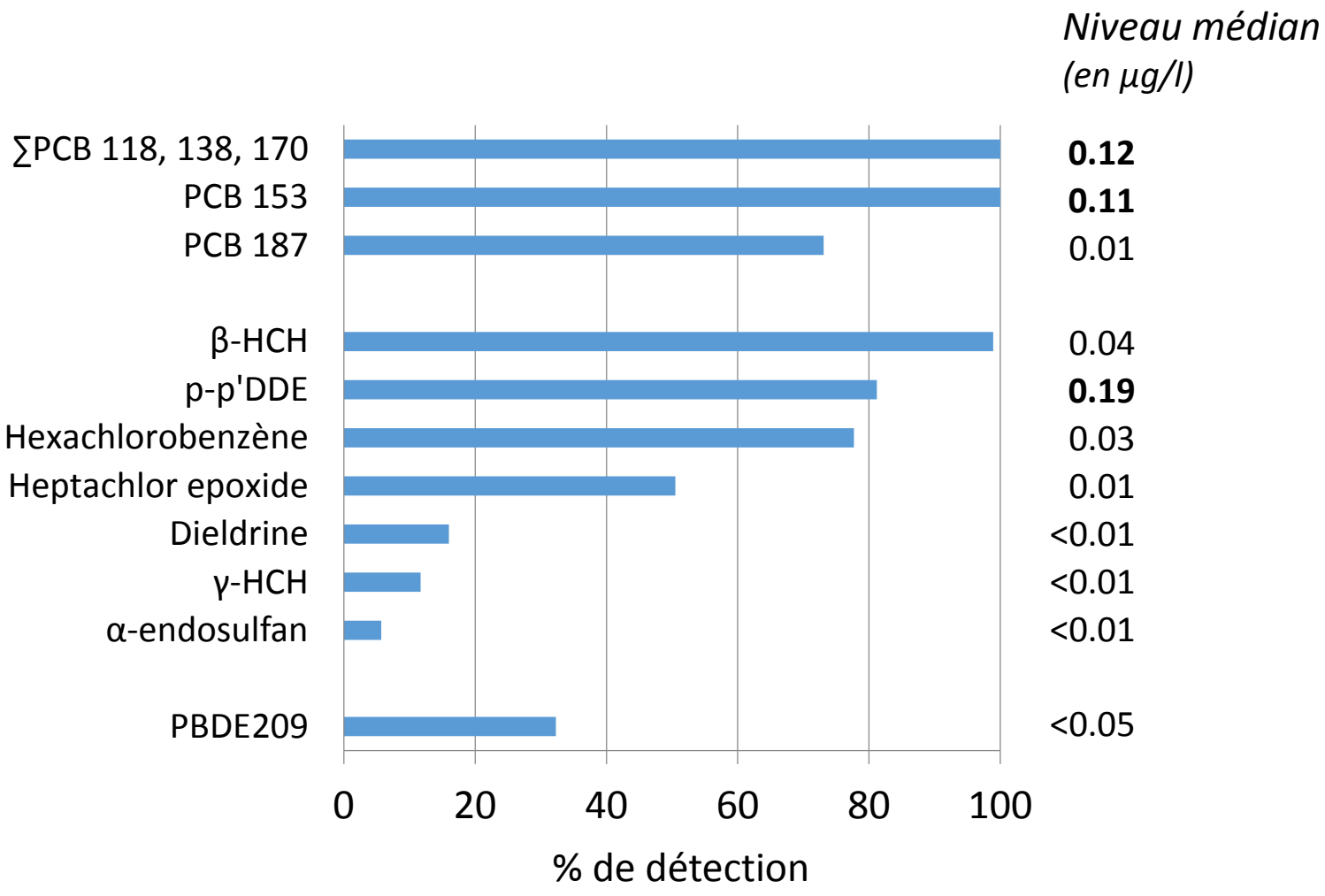
Molécules stables chimiquement: persistantes

Bioaccumulables dans les tissus adipeux

- **Mécanismes de perturbation endocrinienne bien établis (DDT, PCBs…)**
- **Interdiction d'utilisation fin 1980 (PCB, organochlorés)**
- **De nombreuses études animales, des études en population professionnelle: effets sur la santé reproductive**

  Qualité sperme réduite, cycle menstruel perturbé, délai allongé pour concevoir une grossesse, augmentation du risque de fausse-couches, modification de la distance anogénitale, variations des niveaux d'hormones sexuelles, puberté précoce/retardée, neurotoxicité suggérée (PBDE)
- **Peu d'études en population générale, aux niveaux actuels d'exposition**

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



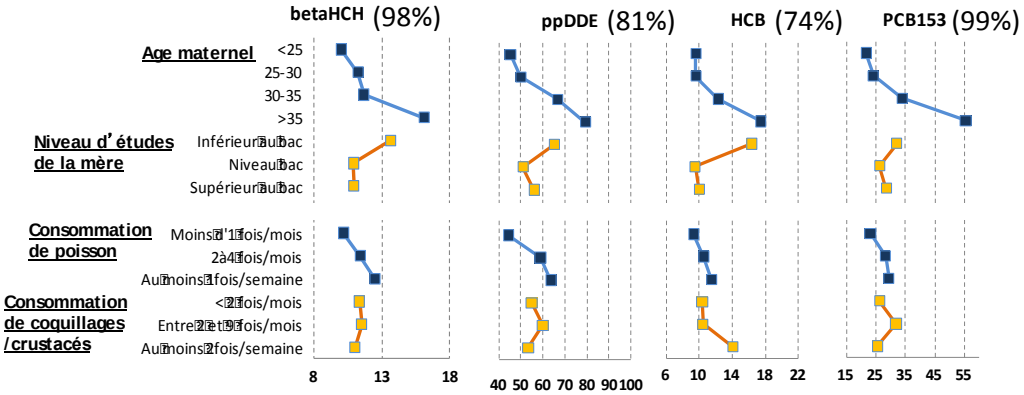
LD entre 0,01 µg/l et 0,05 µg/l (PBDE 209)

POP et santé reproductive

Dosages chimiques dans le sang de cordon (sous-cohorte PELAGIE)

- Présence de POPs: detection similaires avec d'autres niveaux Européens

- Augmentation des niveaux POPs
  - avec l'âge,
  - avec le niveau d'études le plus faible,
  - avec la consommation de poisson



POP et « fécondabilité » dans la cohorte PELAGIE

Délai nécessaire pour concevoir parmi les couples sans contraception: « __ __ mois »

POP sang de cordon = marqueur de l'exposition pré-conceptionnelle

Modèle de Cox adapté pour temps discret: Odds Ratio de fécondabilité (fOR)

- Si fOR < 1 → diminution de la fécondabilité = allongement du délai pour concevoir
- Si fOR > 1 → augmentation de la fécondabilité = raccourcissement du délai

POP et fécondabilité (n=332)

Exposure	Levels	No.	Adjusted[c] Fecundability OR (95% CI)
p,p'-DDE	Low (<0.130 µg/L)[e]	104	1.00
	Medium (0.130–0.249 µg/L)	107	1.01 (0.71–1.45)
	High (≥0.250 µg/L)	107	0.76 (0.51–1.13)
Total PCBs[f]	Low (<0.266 µg/L)[e]	105	1.00
	Medium (0.266–0.409 µg/L)	108	0.96 (0.67–1.38)
	High (≥0.410 µg/L)	105	0.56 (0.37–0.85)
Shellfish consumption	Less than twice a month[e]	207	1.00
	2–8 times a month	78	0.71 (0.51–0.98)
	At least twice a week	33	0.46 (0.28–0.76)
Mercury	Low (<0.48 µg/g)[e]	102	1.00
	Medium (0.48–0.81 µg/g)	109	0.73 (0.52–1.04)
	High (≥0.82 µg/g)	107	1.14 (0.80–1.61)

Limites : mesures POP fin de grossesse (mais persistants), couples infertiles non inclus, évaluation rétrospective DNC

Chevrier, Warembourg et al. Epidemiology 2013

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

Warembourg et al. Human reprod 2016

POP et poids de naissance

- **Réduction du poids de naissance de 150g (-240; -50) avec une augmentation d'1µg/L de PCB153 dans le sang de cordon**
- **Pas d'association avec le pp'DDE**

Study	β (95% CI)	No. of subjects
GRD	−0.386 (−0.758, −0.014)	523
FAROES2	−0.070 (−0.182, 0.042)	167
FAROES3	−0.054 (−0.158, 0.050)	549
INMA cord	−0.319 (−0.531, −0.107)	1,222
INMA mat	−0.037 (−0.868, 0.794)	854
DUISBURG	−0.630 (−1.332, 0.072)	189
FLEHSI	−0.659 (−1.133, −0.185)	1,000
Greenland	−0.190 (−0.313, −0.067)	545
Warsaw	−0.067 (−3.758, 3.624)	196
Kharkiv	0.675 (−0.168, 1.518)	573
Michalovce	−0.012 (−0.067, 0.043)	978
HUMIS	−1.294 (−3.867, 1.279)	409
PELAGIE	−0.322 (−0.857, 0.213)	393
ELFE pilot	0.569 (−1.797, 2.935)	43
RHEA	11.274 (−20.888, 43.436)	25
Combined effect (random)	−0.15 (−0.24, −0.05)	7,666

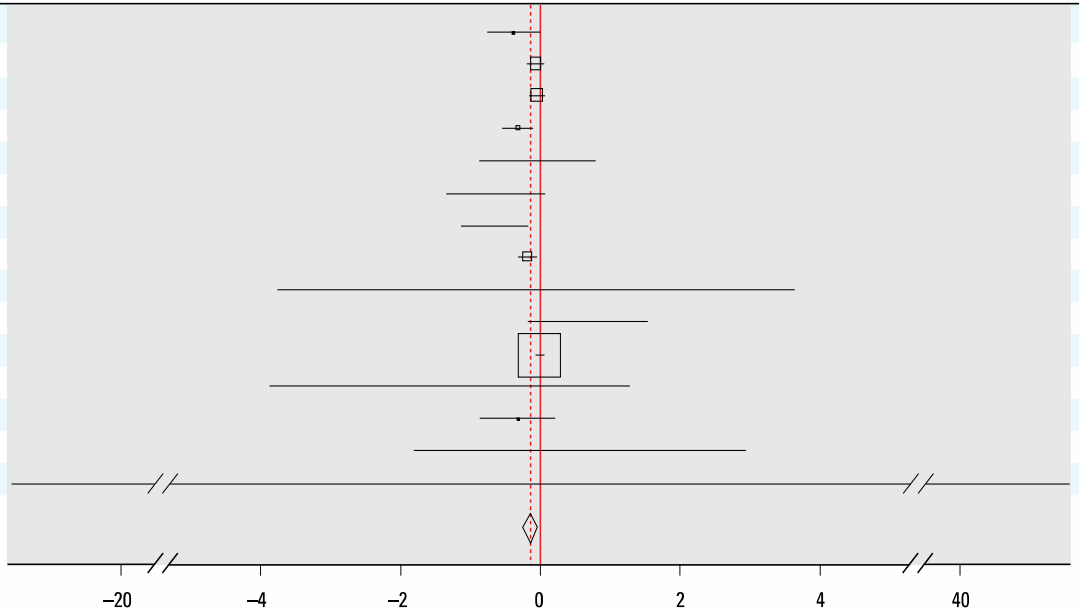
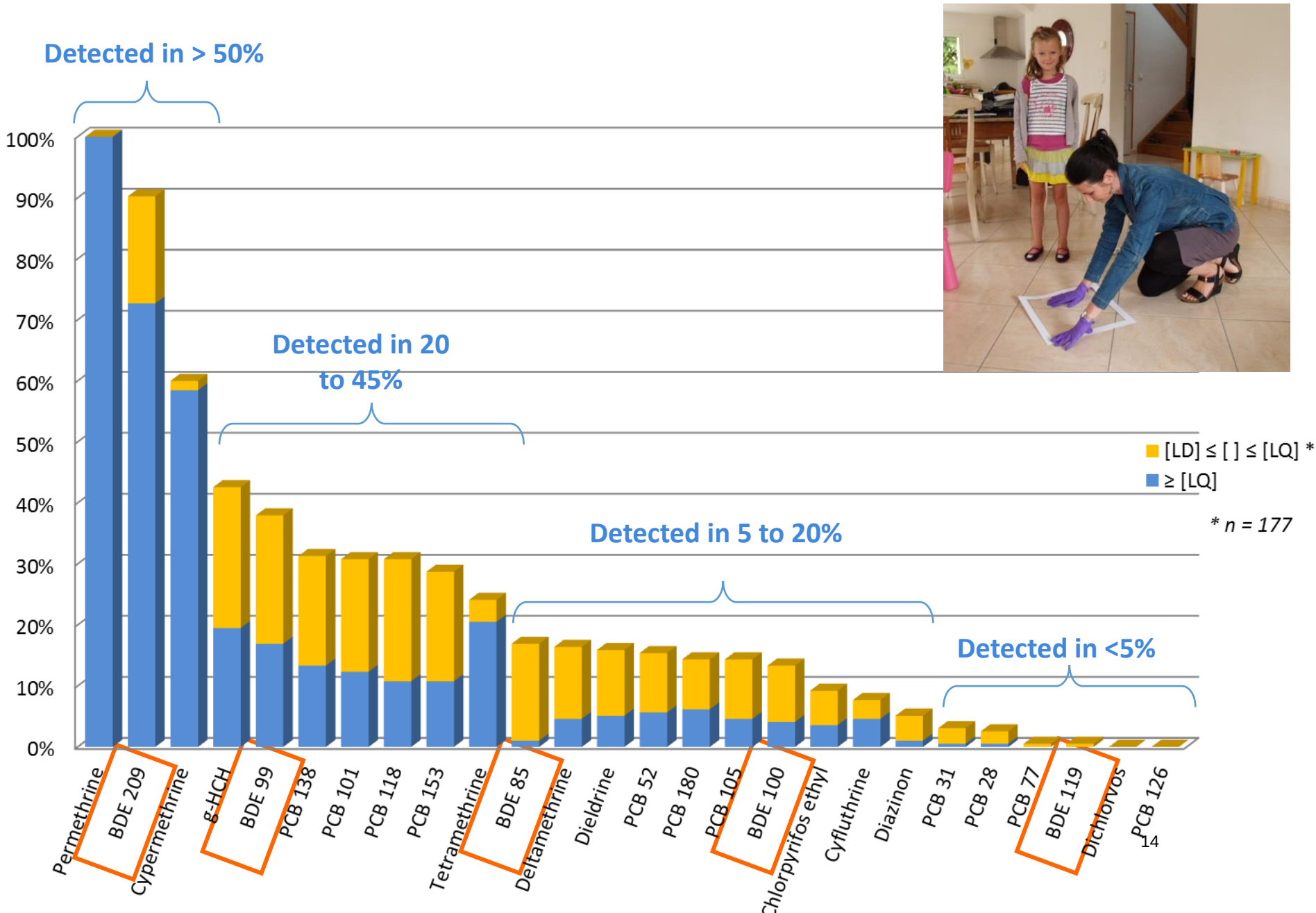


Figure 1. Adjusted regression coefficients (95% CI) of cord serum PCB-153 (ng/L) with birth weight (g).

Govarts et al. EHP 2011

Measurement of a selected list of neurotoxicants in 195 dust samples/homes



Association entre exposition aux PBDE et scores aux tests neurospychologiques 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

Ethers de glycol (EG)

- Solvants organiques oxygénés
- Large utilisation (professionnel ou domestique) : Peintures, encres et vernis ; produits d'entretien ; cosmétiques …
- 11 EG classés reprotoxiques et fœto-toxiques (cat. 1A ou 1B CLP)
- Chez l'Homme, les études épidémiologiques (majoritairement en milieu professionnel) rapportent :
  - Une augmentation du risque de fausse couche
  - Une augmentation du risque de malformation congénitale
  - Une baisse de la fertilité (altération de la qualité du sperme, allongement du délai nécessaire à concevoir)
- Les éthers de glycol ne sont pas considérés comme des perturbateurs endocriniens (mécanismes de toxicité directe)
- Pourtant, des études mécanistiques rapportent pour le MAA (métabolite EGME)
  - Augmentation de l'expression des AR (cellules de Sertoli de rat)
  - Effets anti-oestrogéniques (cellules MCF7, souris)

Métabolites des éthers de glycol

Les éthers de glycol sont rapidement métabolisés pour former des alkoxy acides, responsables de leur toxicité et utilisés comme biomarqueurs d'exposition

Ethers de glycol	Métabolites
EGME, EGDME, DEGME, DEGDME, TEGME, TEGDME	**MAA**
DEGME, TEGME	**MEAA**
EGEE, EGDEE, DEGEE, DEGDEE, TEGEE	**EAA**
DEGEE, TEGEE	**EEAA**
EGBE, DEGBE, TEGBE	**BAA**
EGPhE	**PhAA**
EGnPE	**PrAA**
1PG2ME (isomère β du 2PG1ME)	**2-MPA**

Description des niveaux d'exposition EG

(urines maternelles à l'inclusion n=451)

LD 0,05 mg/l

Métabolites	>=LD n (%)	Moyenne géométrique (pour valeurs >=LD) (mg/L)	Max (mg/L)
MAA	130 (28,8%)	0,11	2,97
MEAA	318 (70,5%)	0,25	3,90
EAA	24 (5,3%)	0,07	0,62
EEAA	77 (17,1%)	0,16	30,00
BAA	435 (96,4%)	0,13	0,62
PrAA	65 (14,4%)	0,09	0,24
PhAA	419 (92,9%)	0,49	36,00
2-MPA	31 (6,9%)	0,15	0,76

Associations mesures indirectes : expositions déclarées au travail à produits contenant solvants, MEE

Garlantézec et al. OEM 2012

Ethers de glycol et fécondabilité (n=519)

Contexte :

- Plusieurs études animales ont suggéré une atteinte fonction ovarienne : EGME, EGEE, EGBE, EGPhE, TEGDME.

- Association industrie des semi-conducteurs : EGME et EGEE et allongement du DNC.

- Aucune donnée en population générale et sur EGPhE et EGBE.

Résultats :

Allongement significatif de la DNC à concevoir pour seulement le PhAA métabolite EGPhE.

Table 4. Relation between GE metabolites (alkoxycarboxylic acids) in urine samples from 519 women and TTP.

	Crude			Adjusted[a]		
Metabolite level	*n*	fOR (95% CI)	*p*-Trend	*n*	fOR (95% CI)	*p*-Trend
MAA						
< LOD	373	Reference		365	Reference	
≥ LOD	146	1.05 (0.84, 1.33)		142	1.10 (0.87, 1.39)	
MEAA			0.31			0.29
< LOD	230	Reference		224	Reference	
LOD to < 0.23 mg/L	144	1.22 (0.95, 1.56)		140	1.24 (0.96, 1.61)	
≥ 0.23 mg/L	145	1.12 (0.87, 1.43)		143	1.12 (0.87, 1.45)	
Continuous[b]	519	1.02 (0.78, 1.32)		507	1.03 (0.77, 1.37)	
EAA						
< LOD	498	Reference		486	Reference	
≥ LOD	21	0.90 (0.52, 1.56)		21	0.94 (0.54, 1.63)	
EEAA						
< LOD	427	Reference		416	Reference	
≥ LOD	92	0.88 (0.67, 1.16)		91	0.88 (0.66, 1.17)	
PAA						
< LOD	458	Reference		447	Reference	
≥ LOD	61	1.25 (0.91, 1.72)		60	1.30 (0.94, 1.80)	
BAA			0.96			0.86
Q1 (< 0.09)	103	Reference		101	Reference	
Q2–Q3 (0.09 to < 0.16 mg/L)	192	0.98 (0.74, 1.31)		189	0.92 (0.68, 1.24)	
Q4 (≥ 0.16 mg/L)	117	1.01 (0.73, 1.39)		112	0.96 (0.70, 1.34)	
Continuous[b]	412	1.95 (0.39, 9.79)		402	1.44 (0.28, 7.55)	
PhAA			0.02			0.02
Q1(< 0.14 mg/L)	128	Reference		126	Reference	
Q2–Q3 (0.14 to < 1.38 mg/L)	261	0.81 (0.63, 1.05)		255	0.82 (0.63, 1.06)	
Q4 (≥ 1.38 mg/L)	130	0.70 (0.52, 0.94)		126	0.70 (0.52, 0.95)	
Continuous[b]	519	0.95 (0.90, 1.00)[c]		507	0.95 (0.90, 1.00)[c]	
2-MPA						
< LOD	490	Reference		478	Reference	
≥ LOD	29	1.05 (0.66, 1.65)		29	1.10 (0.69, 1.75)	

Abbreviations: BAA, butoxyacetic acid; EAA, ethoxyacetic acid; EEAA, ethoxyethoxyacetic acid; MAA, methoxyacetic acid; MEAA, methoxyethoxyacetic acid; 2-MPA, 2-methoxyproprionic acid; PAA, *n*-propoxyacetic acid; PhAA, phenoxyacetic acid. LOD = 0.05 mg/L.

[a]Adjusted for maternal age at pregnancy attempt (years), prepregnancy BMI (< 18.5 kg/m², 18.5–25 kg/m², ≥ 25 kg/m²), maternal smoking at pregnancy attempt (no/yes), and oral contraceptive use before pregnancy attempt (no/yes). [b]Estimated by multiple imputation for nondetects. [c]For 95% CIs, values of 1.00 were excluded before rounding to two decimal places.

Garlantézec et al. EHP 2013

Exposition prénatale aux EG et Malformations majeures

Métabolites (mg/L)	Témoins n	Malformations majeures n	OR_a	[IC 95%]
EEAA				
<0,05	475	56	Réf [b]	
>=0,05	105	17	1,65	[0,9-3,0]
2-MPA				
<0,05	550	65	Réf [c]	
>=0,05	30	8	2,90	[1,2-6,8]

OR_a: OR ajusté; [b] ajusté sur la créatinine urinaire [c] ajusté sur le type de stabilisateur et la créatinine urinaire

Analyses par sous groupe de malformations
- Fentes orales –EEAA
- Malformations urinaires – détection 2-MPA
- Malformations génitales du garçon –détection d'EAA et MAA
- Malformations des membres – détection EEAA

Effectif trop faible pour étude par sous-type : hypospadias et Cryptorchidie

Cordier et al. Epidemiology 2012

Exposition prénatale aux EG, cryptorchidies et hypospadias : étude cas-témoins nichée dans les cohortes PELAGIE et EDEN

Table 4 Crude and adjusted associations between glycol ether metabolites and the risk of male genital anomalies confirmed during the follow-up

		N cases/N controls	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
All congenital anomalies (n=29)				
MAA	1st and 2nd tertiles	15/59	Ref.	Ref.
	3rd tertile	14/27	1.8 (0.8 to 4.0)	1.9 (0.8 to 4.4)
PhAA	1st tertile	11/27	Ref.	Ref.
	2nd tertile	7/31	0.5 (0.2 to 1.5)	0.5 (0.2to 1.5)
	3rd tertile	11/28	1.0 (0.4 to 2.6)	0.7 (0.3 to 2.0)
Cryptorchidism (n=14)				
MAA	1st and 2nd tertiles	10/25	Ref.	Ref.
	3rd tertile	4/16	0.7 (0.2 to 2.3)	0.8 (0.2 to 3.7)
PhAA	1st tertile	5/11	Ref.	Ref.
	2nd tertile	4/14	0.7 (0.1 to 3.0)	1.0 (0.1 to 7.3)
	3rd tertile	5/16	0.7 (0.2 to 2.6)	0.4 (0.1 to 1.7)
Hypospadias (n=15)				
MAA	1st and 2nd tertiles	5/34	Ref.	Ref.
	3rd tertile	10/11	3.9 (1.4 to 12.2)	4.5 (1.4 to 23.7)
PhAA	1st tertile	6/16	Ref.	Ref.
	2nd tertile	3/17	0.4 (0.1 to 1.9)	0.6 (0.1 to 2.6)
	3rd tertile	6/12	1.5 (0.4 to 6.4)	1.4 (0.3 to 6.2)

*Adjusted for maternal age (<25; 25–25; ≥35), educational level (secondary; post-secondary), alcohol consumption at inclusion (no; yes), body mass index (continuous) and creatinine level (continuous).
MAA, methoxyacetic acid; PhAA, phenoxyacetic acid.

Warembourg et al. OEM 2017

Exposition prénatale aux EG et développement neuro-cognitif des enfants à 6 ans (n=204)

Table 5. Associations between concentrations of glycol ether metabolite in mothers' prenatal urine samples and the WISC-IV scores of their 6-year-old children.

		WISC-Verbal Comprehension Index			WISC-Working Memory Index	
Metabolite (mg/L)	*n*	β_{crude} (95% CI)	$\beta_{adjusted}$ (95% CI)	*n*	β_{crude} (95% CI)	$\beta_{adjusted}$ (95% CI)
MAA						
≤ 0.043	68	Reference	Reference	67	Reference	Reference
> 0.043–0.081	67	0.59 (–4.74, 5.93)	1.75 (–3.15, 6.65)	65	–0.04 (–5.03, 4.94)	0.40 (–4.35, 5.15)
> 0.081	69	4.06 (–1.24, 9.36)	2.87 (–2.00, 7.74)	68	0.55 (–4.38, 5.48)	–0.33 (–5.03, 4.37)
Continuous (log)	204	1.39 (–0.51, 3.30)	0.95 (–0.83, 2.73)	200	1.16 (–0.64, 2.96)	1.00 (–0.74, 2.74)
EAA						
≤ 0.011	68	Reference	Reference	67	Reference	Reference
> 0.011–0.021	67	2.73 (–2.63, 8.09)	3.35 (–1.66, 8.36)	65	0.34 (–4.65, 5.32)	0.09 (–4.70, 4.88)
> 0.021	69	1.42 (–3.90, 6.74)	–1.40 (–6.58, 3.78)	68	–0.69 (–5.62, 4.24)	–3.16 (–8.13, 1.80)
Continuous (log)	204	0.29 (–1.96, 2.55)	–0.29 (–2.48, 1.89)	200	0.33 (–1.78, 2.44)	–0.25 (–2.35, 1.86)
EEAA						
≤ 0.016	68	Reference	Reference	67	Reference	Reference
> 0.016–0.050	66	4.97 (–0.36, 10.31)	4.51 (–0.39, 9.40)	65	1.32 (–3.66, 6.30)	0.41 (–4.31, 5.13)
> 0.050	70	0.44 (–4.82, 5.70)	–0.22 (–5.30, 4.86)	68	1.31 (–3.62, 6.24)	0.16 (–4.78, 5.09)
Continuous (log)	204	0.53 (–0.62, 1.69)	0.31 (–0.79, 1.42)	200	0.47 (–0.63, 1.57)	0.21 (–0.87, 1.29)
BAA						
≤ 0.028	67	Reference	Reference	66	Reference	Reference
> 0.028–0.058	68	–1.14 (–6.50, 4.23)	–0.58 (–5.55, 4.40)	67	–1.09 (–6.06, 3.87)	–1.57 (–6.39, 3.26)
> 0.058	69	–1.91 (–7.26, 3.43)	–2.25 (–7.22, 2.72)	67	–0.27 (–5.24, 4.69)	–1.49 (–6.32, 3.34)
Continuous (log)	204	–0.22 (–2.59, 2.15)	–0.61 (–2.84, 1.61)	200	1.04 (–1.15, 3.22)	0.45 (–1.71, 2.60)
PhAA						
≤ 0.224	68	Reference	Reference	68	Reference	Reference
> 0.224–0.781	67	–5.16 (–10.44, 0.12)	–4.72 (–9.61, 0.16)	65	–0.17 (–5.14, 4.80)	0.41 (–4.34, 5.16)
> 0.781	69	–6.61 (–11.89, –1.37)	–6.53 (–11.44, –1.62)	67	0.35 (–4.48, 5.28)	0.93 (–3.85, 5.70)
Continuous (log)	204	NA	NA	200	0.24 (–0.85, 1.32)	0.08 (–0.97, 1.14)

Abbreviations: BAA, 2-butoxyacetic acid; EAA, ethoxyacetic acid; EEAA, ethoxyethoxyacetic acid; MAA, methoxyacetic acid; NA: Not applicable, significant departure from linearity based on restricted cubic spline model; PhAA, phenoxyacetic acid. All adjusted models were adjusted for education, WAIS score, HOME score, creatinine concentration, and investigator who administered the neurocognitive test. Additional adjustments were made for breastfeeding (MAA), alcohol consumption (EEAA), parity (BAA), and fish consumption (BAA). WISC-IV scores are based on a scale with a mean of 100 and a standard deviation of 15 (minimum–maximum, 40–160).

Beranger et al. EHP 2017

Exposition prénatale aux EG et développement neuro-cognitif des enfants à 6 ans (n=204)

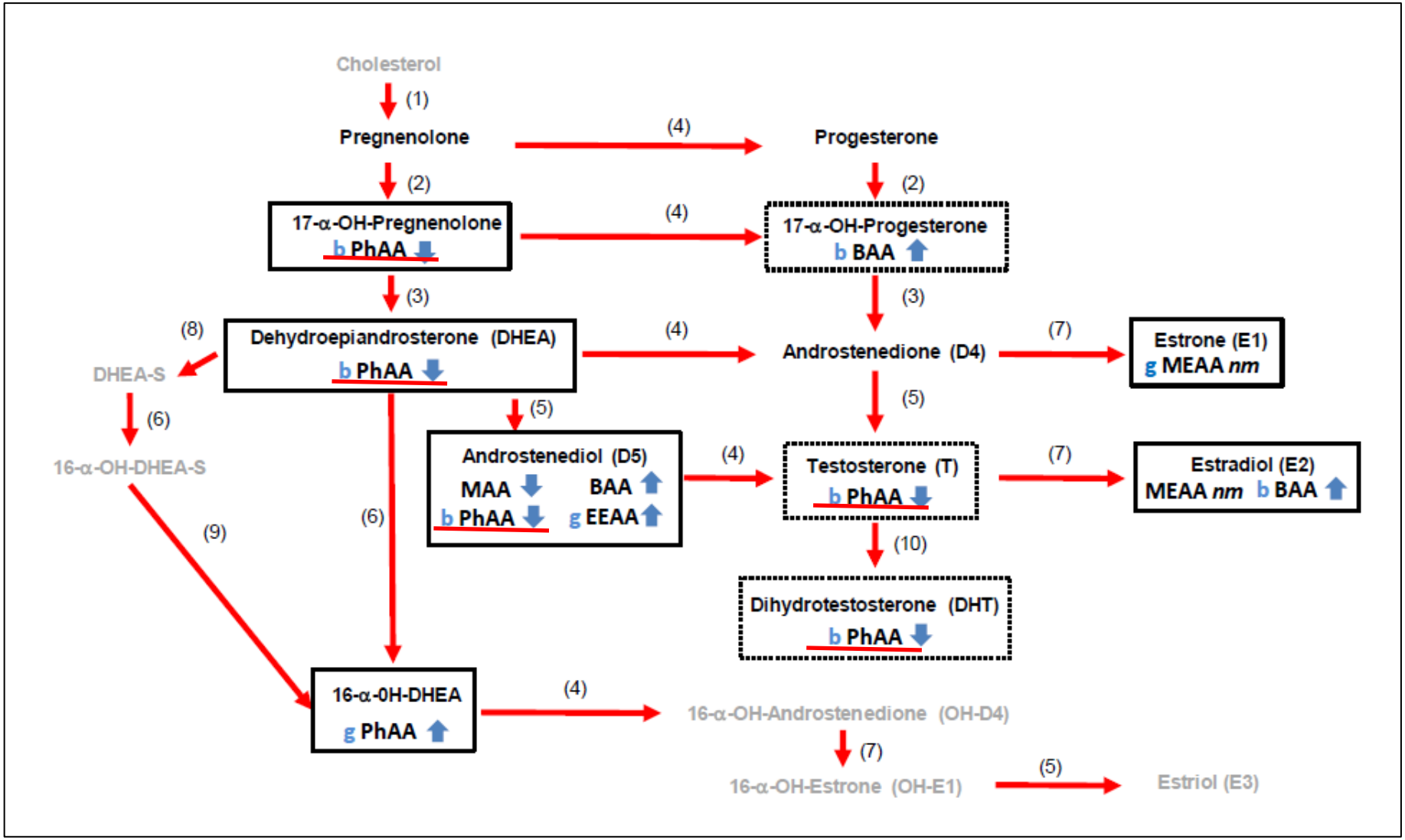
Table 6. Associations between concentrations of glycol ether metabolite in mothers' prenatal urine samples and the visuospatial skills (NEPSY) of their 6-year-old children.

		NEPSY–Design Copying			NEPSY–Arrows	
Metabolite (mg/L)	*n*	β_{crude} (95% CI)	$\beta_{adjusted}$ (95% CI)	*n*	β_{crude} (95% CI)	$\beta_{adjusted}$ (95% CI)
MAA						
≤ 0.043	68	Reference	Reference	68	Reference	Reference
> 0.043–0.081	67	0.02 (–0.08, 0.11)	0.02 (–0.08, 0.12)	67	0.02 (–0.08, 0.11)	0.02 (–0.08, 0.12)
> 0.081	69	0.05 (–0.05, 0.14)	0.04 (–0.06, 0.13)	69	0.03 (–0.07, 0.12)	0.01 (–0.08, 0.11)
Continuous (log)	204	0.02 (–0.01, 0.06)	0.02 (–0.02, 0.06)	204	0.01 (–0.03, 0.04)	0.01 (–0.03, 0.04)
EAA						
≤ 0.011	68	Reference	Reference	68	Reference	Reference
> 0.011–0.021	67	0.04 (–0.05, 0.14)	0.03 (–0.07, 0.13)	67	0.01 (–0.09, 0.10)	0.01 (–0.10, 0.11)
> 0.021	69	–0.05 (–0.14, 0.05)	–0.11 (–0.21, 0.00)	69	0.01 (–0.09, 0.10)	–0.02 (–0.12, 0.09)
Continuous (log)	204	0.00 (–0.04, 0.04)	–0.01 (–0.06, 0.03)	204	0.01 (–0.03, 0.05)	0.00 (–0.04, 0.05)
EEAA						
≤ 0.016	68	Reference	Reference	68	Reference	Reference
> 0.016–0.050	66	–0.04 (–0.14, 0.05)	–0.06 (–0.16, 0.04)	66	–0.07 (–0.17, 0.03)	–0.08 (–0.18, 0.02)
> 0.050	70	–0.07 (–0.16, 0.03)	–0.10 (–0.20, 0.01)	70	0.01 (–0.09, 0.10)	0.00 (–0.11, 0.10)
Continuous (log)	204	0.00 (–0.03, 0.02)	–0.01 (–0.03, 0.01)	204	0.01 (–0.01, 0.03)	0.01 (–0.01, 0.03)
BAA						
≤ 0.028	67	Reference	Reference	67	Reference	Reference
> 0.028–0.058	68	–0.01 (–0.10, 0.09)	–0.01 (–0.11, 0.09)	68	0.00 (–0.09, 0.10)	0.00 (–0.10, 0.10)
> 0.058	69	–0.02 (–0.11, 0.08)	–0.03 (–0.13, 0.06)	69	–0.03 (–0.13, 0.06)	–0.05 (–0.15, 0.05)
Continuous (log)	204	0.02 (–0.02, 0.06)	0.01 (–0.04, 0.05)	204	0.00 (–0.04, 0.05)	–0.01 (–0.05, 0.04)
PhAA						
≤ 0.224	68	Reference	Reference	68	Reference	Reference
> 0.224–0.781	67	0.00 (–0.10, 0.10)	0.00 (–0.09, 0.10)	67	0.05 (–0.05, 0.14)	0.05 (–0.05, 0.15)
> 0.781	69	–0.01 (–0.11, 0.08)	–0.01 (–0.11, 0.08)	69	0.03 (–0.07, 0.13)	0.04 (–0.06, 0.14)
Continuous (log)	204	0.00 (–0.02, 0.02)	–0.01 (–0.03, 0.02)	204	0.01 (–0.01, 0.03)	0.01 (–0.02, 0.03)

Abbreviations: BAA, 2-butoxyacetic acid; EAA, ethoxyacetic acid; EEAA, ethoxyethoxyacetic acid; MAA, methoxyacetic acid; PhAA, phenoxyacetic acid. All adjusted models were adjusted for education, WAIS score, HOME score, creatinine concentration, and investigator who administered the neurocognitive test. Additional adjustments were made for breastfeeding (MAA), number of cigarettes smoked per day in the household at age 6 (MAA, EEAA), prepregnancy maternal body mass index (EAA, EEAA, BAA), maternal age (EAA), household renovation likely to involve exposure to organic solvents (EAA), alcohol consumption (EEAA), parity (BAA,) and fish consumption (BAA). For each NEPSY subtest, the mean scaled score was 10 and the standard deviation was 3 (minimum–maximum, 1–19).

Beranger et al. EHP 2017

Exposition prénatale aux EG et hormones sexuelles stéroïdiennes dans le sang du cordon (n=350, résultats non publiés)



PhAA : Association voie D5. Force : mesures stéroides par GC/MS

Discussion

- **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)
  - 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 français ou européen)
- **Mesure** des expositions / biomarqueurs: mesure objective de l'exposition
  - Erreurs de mesure non différentielles
  - Marqueurs mélanges ? (ex : PhAA et cosmétiques)
  - Demi-vie parfois courte pour non persistant
  - Fenêtre vulnérabilité ?

Perspectives

- **Résultats observés pour POP et EG → nouvelles questions (ex EG) :**
  - Sources MAA et EAA ?
  - Nouvelles données toxicologiques EG (ex : EGPhE)
  - Association avec autres anomalies développement (suivi PELAGIE puberté +++)

- **Challenges études épidémiologiques actuels :**
  - Intérêts des mesures répétées pour les polluants non persistants (Perrier et al. Epidemiology 2016)
  - Analyses expositions multiples et prise en compte interaction : approches exposomiques (ex : Helix)

    Lutters et al, EHP 2016 ; Agier L et al. EHP 2016 ; Barrera-Gómez et al Env Health 2017

Remerciements

Familles (parents et enfants)

Professionnels impliqués

Equipe PELAGIE :
Coord : Cécile Chevrier, Sylvaine Cordier.
Membres : Christine Montfort, Florence Rouget, Ronan Garlantézec, Nathalie Costet, Fabienne Pelé, Charline Warembourg, Tania Serrano, Anne-Claire Binter, Remi Beranger, Nathalie Bonvallot, Luc Multigner

Principaux soutiens financiers :
Santé Publique France/Institut national de Veille Sanitaire, Ministère du travail, Ministère de la recherche, Agence Nationale de la Recherche, ANSES/Afsset, DRASS/ARS de Bretagne, programmes européens Hi-WATE et ENRIECO, Programme 189 Post Grenelle, Institut Recherche en Santé Publique (IReSP), Fondation de France, ANSM, INSERM