

AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE



Rencontres scientifiques

08  
juillet 2019

Maison de la RATP  
Espace du Centenaire  
189, rue de Bercy - 75012 Paris

Perturbateurs  
endocriniens  
Recherche et perspectives



# CENTRE ARTEMIS

## Présentation



Aquitaine Reproduction Enfance Maternité  
& Impact en Santé environnement

# Centre ARTEMIS

Centre de consultations de pathologies professionnelles  
Service Santé Travail Environnement  
Pôle Santé Publique - CHU de Bordeaux

## Equipe

- Médecins
  - Fleur Delva (médecin de santé publique)
  - Patrick Brochard (médecin du travail)
  - Loïc Sentilhes (gynécologue-obstétricien)
  - Un interne de santé publique
  - Un interne de médecine du travail
- Infirmière : Sylvie Mauvoisin
- Ingénieur sanitaire : Raphaëlle Teyssiere
- Secrétaire : Isabelle Besson-Perral

## Centre ARTEMIS

Plateforme de prévention de la santé environnementale chez des patients présentant des troubles de la reproduction

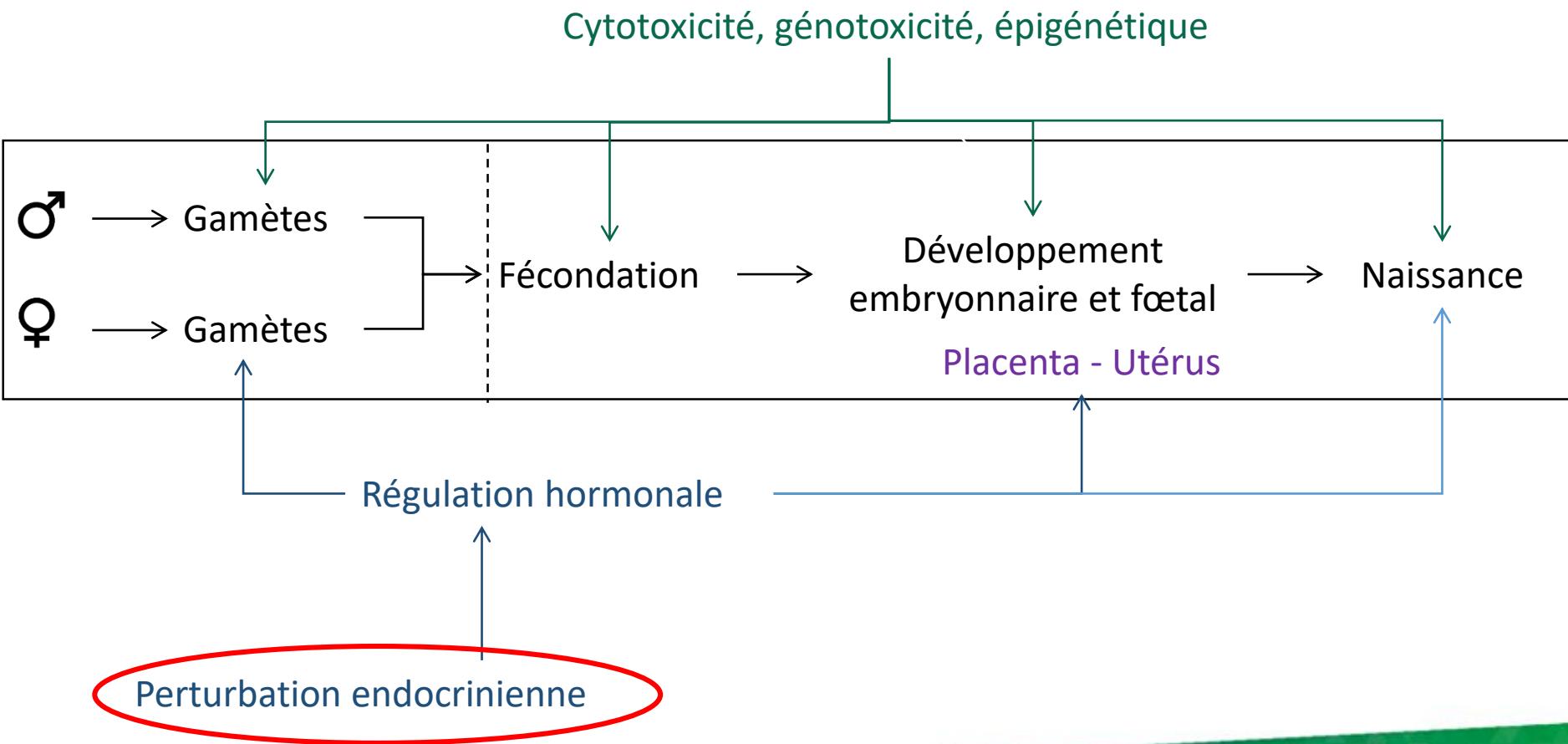
### Objectifs

- Prise en charge individuelle des couples avec un diagnostic environnementale et des préconisations ciblées
- Contribution à l'acquisition de connaissance en couplant l'approche clinique à la recherche
- Transmission de l'information

### Critères de prise en charge

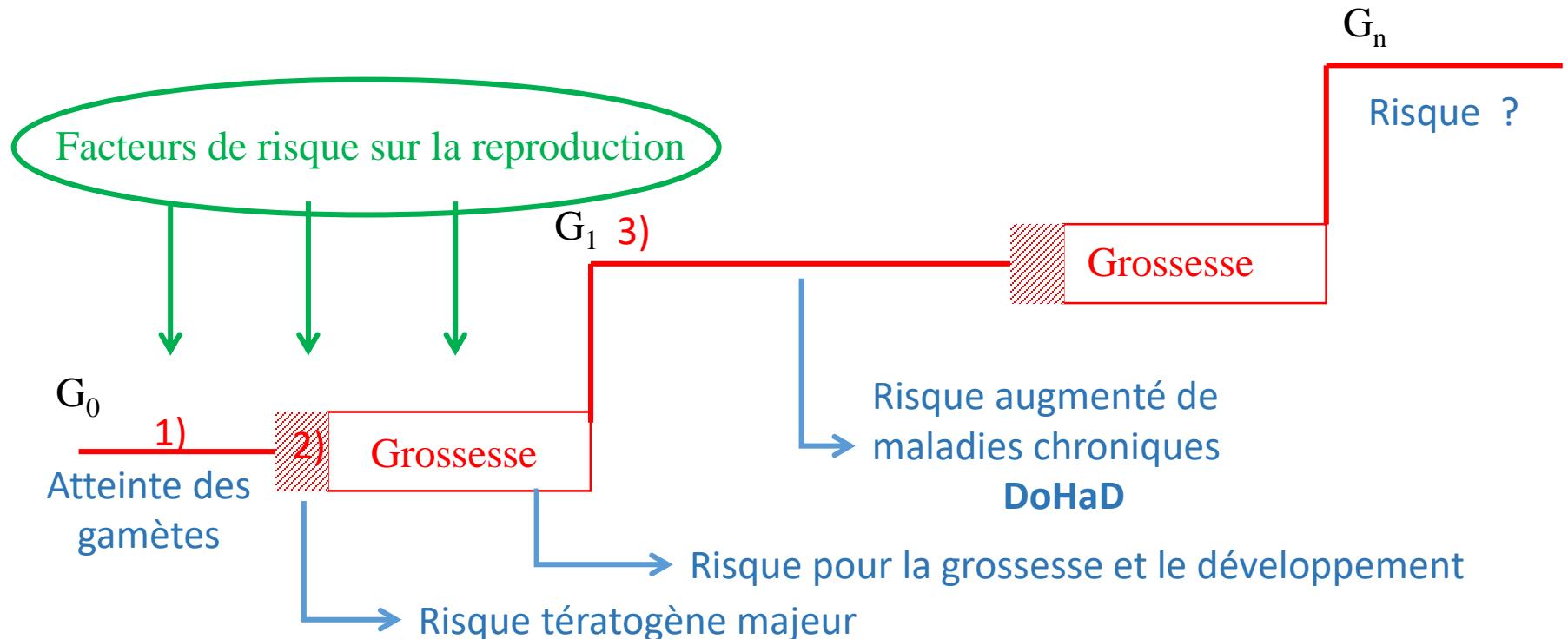
- Troubles de la fertilité
- > 3 fausses couches spontanée
- Retard de croissance intra-utérin
  - ✓ Né avant 34 SA
  - ✓ RCIU < 5ème percentile
- Mort fœtale in utero
- Prématurité avant 32 SA
- Malformations congénitales isolées

# Les mécanismes d'action



# Les périodes critiques

- Variables selon les évènements de santé étudiés



- 1) Pré-conceptionnelle
- 2) Péri-conceptionnelle
- 3) Allaitement

# Les étapes de la prise en charge des couples

- **Établissement préalable de la liste des facteurs de risque concernant la reproduction avérés ou présumés (agents chimiques, physiques et biologiques, activités physiques, facteurs psycho-sociaux)**
- Reconstitutions des évènements professionnels et extra-professionnels du couple sur la phase critique déterminée par le contexte clinique de la consultation
- Identification des circonstances d'exposition professionnelles et extra-professionnelles du couple à ces facteurs de risque
- Prescription de prévention (préconisations destinées à réduire ou supprimer l'exposition aux facteurs de risque identifiés)

## IDENTIFICATION ET PRIORISATION DES FACTEURS DE RISQUE SUR LA REPRODUCTION

Classifications rapportant le niveau de preuve

Règlement CLP

Monographie NTP OHAT

Base DEMETER

NIOSH

Classifications sans le niveau de preuve

Proposition 65

Liste prioritaire des PE de l'UE

OUI

*Est-ce qu'il y a assez de preuves scientifiques d'un risque sur la reproduction à partir d'études épidémiologiques ou d'études robustes chez l'animal ?*

NON

*Est-ce que la substance est déjà enregistrée dans une classification où le niveau de preuve est renseigné ?*

NON

*Est-ce que la substance est enregistrée dans plus d'une classification ?*

OUI

NON

**Liste haute priorité**

**Liste moyenne priorité**

**Liste basse priorité**

	<b>LISTE haute priorité FDR reprotoxiques avérés ou présumés</b>	<b>LISTES COMPLÉMENTAIRES FDR reprotoxiques « suspectés »</b>	
		Liste moyenne priorité	Liste basse priorité
Listes réglementaires	CLP (R)	<b>246 substances</b>	<b>31 substances</b>
	CLP (M)	<b>15 substances</b>	<b>8 substances</b>
	OEHHA	<b>98 substances</b>	<b>57 substances</b>
	NIOSH	<b>205 substances</b>	<b>0 substance</b>
	DEMETER	<b>46 substances</b>	<b>11 substances</b>
	PE (CE)	<b>15 substances</b>	<b>55 substances</b>
	NTP-CERHR	<b>10 substances</b>	<b>0 substance</b>
Au total		<b>462 substances</b>	<b>79 substances</b>
			<b>710 substances</b>

# Substances considérées comme perturbateurs endocriniens

LISTE haute priorité FDR reprotoxiques avérés ou présumés

CAS Number	Name	Use
96-12-8	1,2-dibromo-3-chloropropane	Pesticides
85-68-7	Benzyl butyl phthalate	Phtalates
117-81-7	Bis(2-ethylhexyl) phthalate	Phtalates
80-05-7	Bisphenol A	Phtalates
10043-35-3	Boric acid	Métaux et métalloïdes
50-18-0	Cyclophosphamide (anhydrous)	Médicament
84-61-7	Dicyclohexyl phthalate	Phtalates
84-74-2	Di-n-butyl phthalate (DBP)	Phtalates
131-18-0	Di-n-pentyl phthalate	Phtalates
96-45-7	Ethylene thiourea	Pesticides
65277-42-1	Ketoconazole	Pesticides
330-55-2	Linuron	Pesticides
1836-75-5	Nitrofen	Pesticides
	Tributyltin compounds, with the exception of those specified elsewhere in this annex	Métaux et métalloïdes
50471-44-8	Vinclozolin	Pesticides

# Les étapes de la prise en charge des couples

- Établissement préalable de la liste des facteurs de risque concernant la reproduction avérés ou présumés (agents chimiques, physiques et biologiques, activités physiques, facteurs psycho-sociaux)
- **Reconstitutions des évènements professionnels et extra-professionnels du couple sur la phase critique déterminée par le contexte clinique de la consultation**
- **Identification des circonstances d'exposition professionnelles et extra-professionnelles du couple à ces facteurs de risque**
- Prescription de prévention (préconisations destinées à réduire ou supprimer l'exposition aux facteurs de risque identifiés)

# Circonstances d'exposition professionnelles et extra-professionnelle

- **Utilisation de préparations** contenant des substances « prioritaires » : matières premières et **produits chimiques commercialisés (FDS)**
  - *Ex : Produits de nettoyage  
Solvants  
....*
- **Activités générant** des substances « prioritaires » : **mélanges** résultant de la **dégradation spontanée** des matériaux ou des émissions provenant de **procédés chimiques, thermiques ou mécaniques**
  - *Ex : Soudure  
Résidence jouxtant une parcelle agricole traitée  
....*

# Les étapes de la prise en charge des couples

- Établissement préalable de la liste des facteurs de risque concernant la reproduction avérés ou présumés (agents chimiques, physiques et biologiques, activités physiques, facteurs psycho-sociaux)
- Reconstitutions des évènements professionnels et extra-professionnels du couple sur la phase critique déterminée par le contexte clinique de la consultation
- Identification des circonstances d'exposition professionnelles et extra-professionnelles du couple à ces facteurs de risque
- **Prescription de prévention (préconisations destinées à réduire ou supprimer l'exposition aux facteurs de risque identifiés)**

# Conseils de prévention

## En milieu professionnel

- Information du travailleur sur la présence des risques spécifiques à son poste de travail
- Recommandation sur l'usage des équipements de protection collective
- Port d'équipement de protection individuelle
- Hygiène au poste de travail
- Entretien de la tenue de travail
- **Recommandation de contacter le médecin du travail**

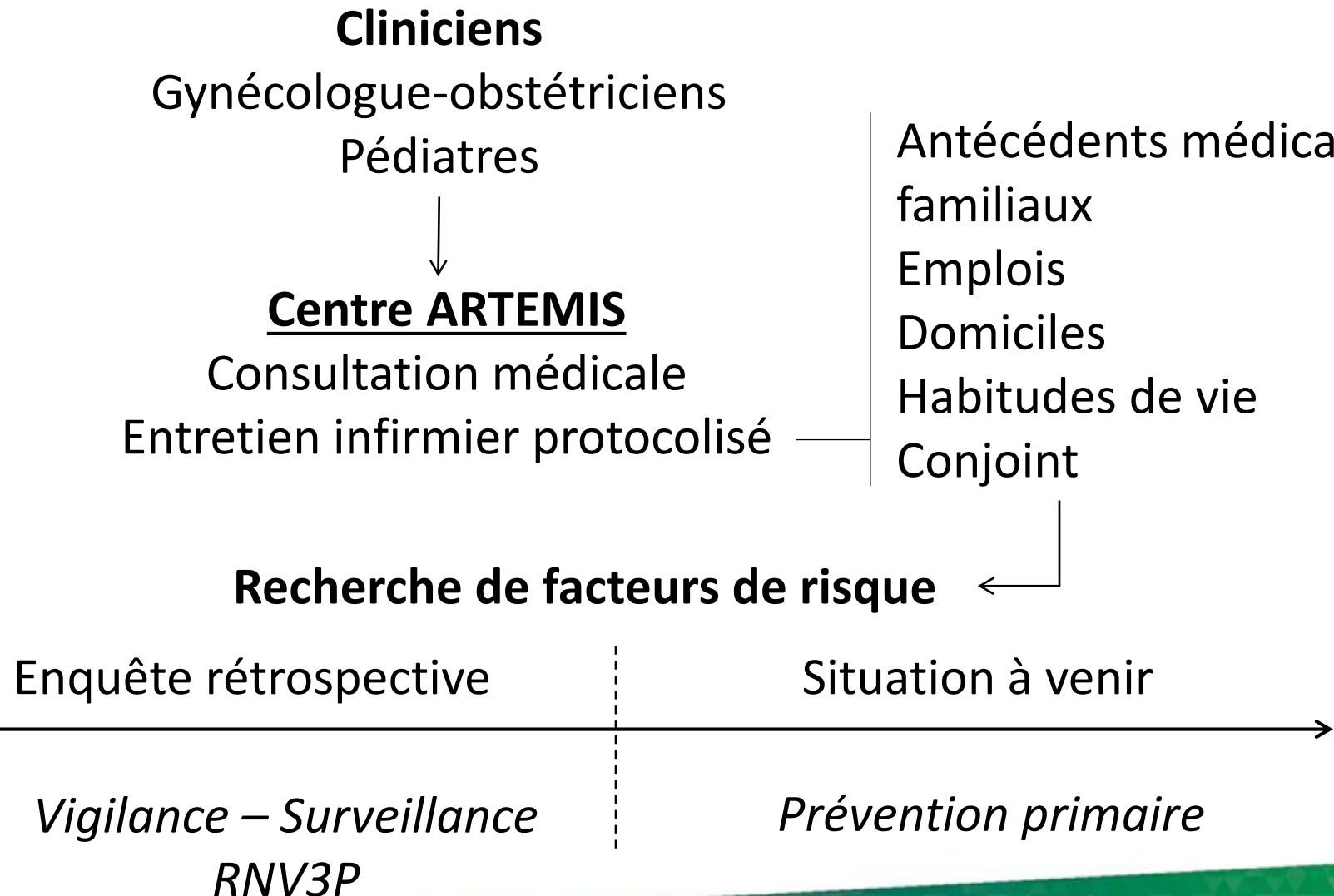
## En milieu extraprofessionnel

- Orientation vers une prise en charge tabagique
- Produits
  - Bon choix des produits
  - Aération/ventilation
  - Conditions de manipulation (port d'équipement, ...)

## Supports à disposition de l'infirmière

- Equipement de protection individuelle
- Exemple d'étiquetage de produits
- Plaquettes d'information rédigées par les partenaires

# Prise en charge clinique au Centre ARTEMIS



# Bilan de la prise en charge clinique

## 16 février 2016 - 2 mai 2019

1545 patients (766 couples et 13 patients seuls)

Troubles de la fertilité  
N = 302 couples

Complications de grossesse  
N = 270 couples et 12 patientes seules

Pathologies de grossesse  
N = 444 couples et 13 patientes seules

Malformations congénitales  
Fausses couches spontanées  
N = 186 couples et 1 patient seul

# Pathologies de grossesse

## Pathologies (codes CIM10)

457 patientes

	n	%
<b>Perte du produit de conception (ou menace de perte)</b>	<b>41</b>	<b>12,8</b>
Produits anormaux de la conception	4	1,2
<b>Hypertension et diabète</b>	<b>76</b>	<b>23,6</b>
<b>Rupture prématurée des membranes</b>	<b>49</b>	<b>15,3</b>
Placenta prævia	3	0,9
Décollement prématuré du placenta [hématome rétro-placentaire]	4	1,2
Autres anomalies du liquide amniotique et des membranes	6	1,9
Fœtus et nouveau-né affectés par des complications concernant le placenta, le cordon ombilical et les membranes	2	0,6
Complications lors de l'accouchement	23	7,2
<b>Retard de croissance et malnutrition du fœtus</b>	<b>51</b>	<b>15,9</b>
<b>Anomalies liées à une brièveté de la gestation et un poids insuffisant à la naissance, non classés ailleurs</b>	<b>82</b>	<b>25,5</b>
Affections cardio-vasculaires survenant pendant la période périnatale	1	0,3
Perte de sang fœtal	1	0,3
<b>Malformations cardiovasculaires</b>	<b>56</b>	<b>17,4</b>
Malformations craniofaciales	13	3,9
Malformations du système digestif	8	2,4
Malformations du système génito-urinaire	31	9,5
Autres malformations	22	6,8

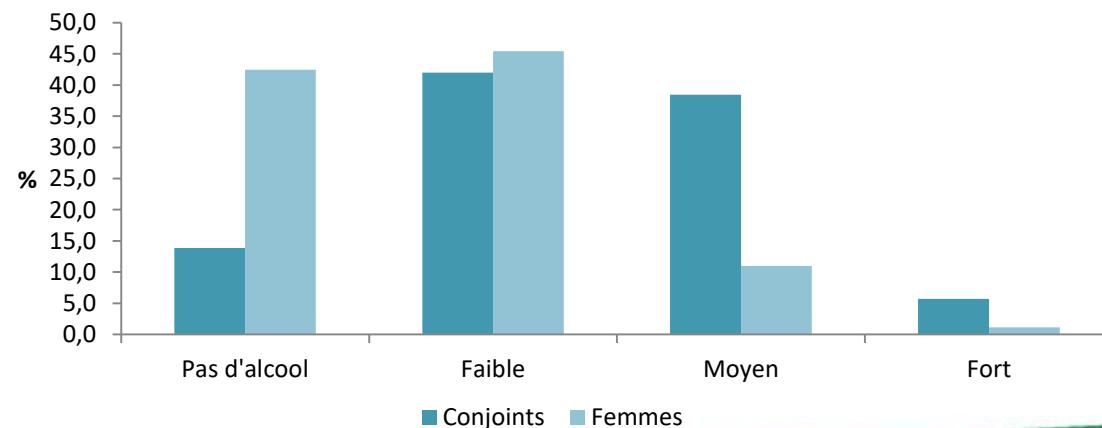
# Pathologies de grossesse

## Tabac et alcool - consommation actuelle

457 patientes et 444 patients

Statut tabagique actuel	Femmes (n=457)		Hommes (n=444)	
	n	%	n	%
Ex-Fumeur*	131	29,0	99	23,7
Fumeur	73	16,2	146	34,9
Non-Fumeur	243	53,9	166	39,7
Total	451	100,0	418	100,0

\*quel que soit la date de l'arrêt



# Pathologies de grossesse

## Expositions professionnelles actuelles

457 patientes

- 318 femmes actives (70 %)
  - Au moins une exposition professionnelle à un facteur de risque sur la reproduction
    - ✓ Femmes actives : 57 %

	Patientes (n = 318)	
	n	%
Piétinement, port de charge	105	33,0
Contraintes organisationnelles	14	4,4
Agents physiques	6	1,9
<b>Pesticides</b>	<b>11</b>	<b>3,5</b>
<b>Médicaments</b>	<b>15</b>	<b>4,7</b>
<b>Solvants</b>	<b>12</b>	<b>3,8</b>
Agents biologiques	6	1,9
Fumées complexes	2	0,6
HAP	2	0,6
Réactifs chimiques	2	0,6
Monoxyde de carbone	1	0,3
Métaux	2	0,6

# Pathologies de grossesse

## Expositions extra-professionnelles actuelles

457 patientes

	Patientes	
	n	%
Environnement résidentiel		
<b>Zone agricole</b>	<b>173</b>	<b>37,9</b>
Habitudes de vie		
Alimentation	15	3,3
<b>Bricolage</b>	<b>57</b>	<b>12,5</b>
<b>Chauffage</b>	<b>46</b>	<b>10,1</b>
Cosmétiques-hygiène	40	8,8
Habitat	30	6,6
Loisirs	17	3,7
<b>Ménage-entretien</b>	<b>334</b>	<b>73,1</b>
<b>Parfum d'ambiance</b>	<b>314</b>	<b>68,7</b>
<b>Pesticides</b>	<b>342</b>	<b>74,8</b>
<b>Travaux</b>	<b>157</b>	<b>34,4</b>

# Les plateformes PREVENIR

