THÈSE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS
UFR de médecine et de pharmacie
Institut de chimie des milieux et matériaux de Poitiers - IC2MP
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

École doctorale : Sciences pour l'environnement - Gay Lussac (La Rochelle)
Secteur de recherche : Santé-environnement

Présentée par :
Steeve Rouillon

Outils d'évaluation d'une intervention d'éducation pour la santé environnementale périnatale

Directeur(s) de Thèse :
Antoine Dupuis, Marion Albouy-Llaty

Soutenue le 11 septembre 2018 devant le jury

Jury :

Président	**Frédéric Lagarce**	Professeur et praticien hospitalier, Université d'Angers
Rapporteur	**Frédéric Lagarce**	Professeur et praticien hospitalier, Université d'Angers
Rapporteur	**Jean-Francois Viel**	Professeur, Université de Rennes
Membre	**Antoine Dupuis**	Professeur et praticien hospitalier, Université de Poitiers
Membre	**Bruno Chauvin**	Maître de conférences, LPC, Université de Strasbourg
Membre	**Souleiman El Balkhi**	Praticien hospitalier, CHU de Limoges
Membre	**Marion Albouy-Llaty**	Maître de conférences, Université de Poitiers

Pour citer cette thèse :
Steeve Rouillon. *Outils d'évaluation d'une intervention d'éducation pour la santé environnementale périnatale* [En ligne]. Thèse Santé-environnement. Poitiers : Université de Poitiers, 2018. Disponible sur Internet <http://theses.univ-poitiers.fr>

THESE

Pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE POITIERS

(Faculté Médecine et Pharmacie)
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

Ecole Doctorale : Sciences pour l'environnement, Gay Lussac

Secteur de Recherche : Santé-environnement

Présentée par :

Steeve ROUILLON

****

Outils d'évaluation d'une intervention d'éducation pour la santé environnementale périnatale

****

Directeur de Thèse : Pr Antoine DUPUIS
Co-directeur de Thèse : Dr Marion ALBOUY-LLATY

****

Soutenue le 11 septembre 2018

devant la Commission d'Examen

****

JURY

.....

Marion ALBOUY-LLATY	Maître de conférences (Université de Poitiers)	Co-directeur
Bruno CHAUVIN	Maître de conférences (Université de Strasbourg)	Examinateur
Antoine DUPUIS	Professeur (Université de Poitiers)	Directeur
Souleiman EL BALKHI	Praticien hospitalier (CHU de Limoges)	Examinateur
Frédéric LAGARCE	Professeur (Université d'Angers)	Rapporteur
Jean-François VIEL	Professeur (Université de Rennes)	Rapporteur

THESE

Pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE POITIERS

(Faculté Médecine et Pharmacie)
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

Ecole Doctorale : Sciences pour l'environnement, Gay Lussac

Secteur de Recherche : Santé-environnement

Présentée par :

Steeve ROUILLON

****

Outils d'évaluation d'une intervention d'éducation pour la santé environnementale périnatale

****

Directeur de Thèse : Pr Antoine DUPUIS
Co-directeur de Thèse : Dr Marion ALBOUY-LLATY

****

Soutenue le 11 septembre 2018

devant la Commission d'Examen

****

JURY

.....

Marion ALBOUY-LLATY	Maître de conférences (Université de Poitiers)	Co-directeur
Bruno CHAUVIN	Maître de conférences (Université de Strasbourg)	Examinateur
Antoine DUPUIS	Professeur (Université de Poitiers)	Directeur
Souleiman EL BALKHI	Praticien hospitalier (CHU de Limoges)	Examinateur
Frédéric LAGARCE	Professeur (Université d'Angers)	Rapporteur
Jean-François VIEL	Professeur (Université de Rennes)	Rapporteur

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Frédéric LAGARCE,

Je suis très honoré que vous ayez accepté d'évaluer ce travail et d'en être le rapporteur. C'est avec beaucoup d'intérêt que je prendrai connaissance de vos commentaires et critiques qui me feront progresser dans le monde de la recherche.

À Monsieur le Professeur Jean-François VIEL,

Je suis très honoré que vous ayez accepté d'évaluer ce travail et d'en être le rapporteur. Vos connaissances et activités dans le domaine de l'épidémiologie et de la santé publique apporteront un jugement pertinent pour l'évaluation de cette thèse. Vos remarques me fourniront assurément des éléments pour améliorer mes réflexions.

À Monsieur le Docteur Bruno CHAUVIN,

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Vous ouvrages et publications sur la perception des risques ont été une source d'inspiration et d'apprentissage de grande valeur. Vos remarques et commentaires me permettront de progresser dans le domaine de la psychologie sociale, qui m'a fait voir plus loin que ma formation de pharmacien.

À Monsieur le Docteur Souleiman EL BALKHI,

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Vos connaissances sauront me faire évoluer dans mes démarches méthodologiques analytiques.

À Madame le Docteur ALBOUY-LLATY,

Je tiens à te remercier chaleureusement pour ta présence tout au long de ce travail et pour m'avoir initié à la psychologie de la santé et à la recherche interventionnelle. Ton dynamisme, ta réactivité et ta pédagogie ont été autant de précieuses qualités sur lesquelles j'ai pu m'appuyer durant ces années.

À Monsieur le Professeur Antoine DUPUIS,

Trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude pour m'avoir fait intégrer la recherche en santé environnementale et avoir accepté de diriger cette thèse interdisciplinaire. Ta rigueur scientifique, tes conseils et ton optimisme ont été autant de guides pour moi dans la réalisation de ce travail.

Je remercie Madame Sabine PETIT, de m'avoir accueilli au sein d'IC2MP au commencement de ce travail, ainsi que Messieurs les Professeurs François GUILHOT et René ROBERT, pour m'avoir permis

de le continuer et de le finaliser au sein du CIC 1402 Inserm. Je remercie tout particulièrement le Professeur Virginie Migeot pour nous avoir tous réunis autour de la thématique de la santé environnementale depuis toutes ces années.

Je tiens à remercier tous les membres de l'axe HEDEX : Marion ALBOUY-LLATY, Laurence BARRIER, Pascal CARATO, Antoine DUPUIS, Anne-Sophie GOURGUES, Sabrina INGRAND, Virginie MIGEOT, Pascale PIERRE-EUGENE, Sylvie RABOUAN, Sarah THEVENOT et Nicolas VENISSE. Merci à tous pour votre bonne humeur, votre gentillesse et pour m'avoir fait découvrir l'interdisciplinarité de la recherche en santé environnementale.

Je tiens à témoigner de ma gratitude au Docteur Nicolas VENISSE. Votre humour et vos réflexions professionnelles m'ont permis de ne pas baisser les bras dans les moments difficiles.

Je remercie très chaleureusement Jérémy et Ysé, du service de toxicologie et de pharmacocinétique, qui ont toujours su me faire sourire et rire, même dans les moments les plus difficiles.

Merci à mes nombreux co-internes qui se sont succédés durant toutes ces années, et qui ont su me changer les idées à chaque fois que j'en ai ressenti le besoin. Un grand merci également aux doctorants de l'axe HEDEX : Manon, Houria, Chloé, Jeremy, Guillaume B. et Guillaume C. : je vous souhaite plein de réussite à venir.

Merci aux techniciens du service de toxicologie et de pharmacocinétique du CHU de Poitiers.

Ce travail n'aurait pu aboutir sans les collaborations et les échanges avec de nombreuses personnes, que je tiens à remercier ici :

Monsieur le Professeur Jean-Benoît Hardouin et Line Enjalbert de l'UMR Inserm U1246 – SPHERE pour avoir réalisé les analyses métrologiques des étapes de validation du questionnaire psychosocial pour l'étude PREVED ;

Les étudiantes sages-femmes Louise Mignet et Marion Görgün, ainsi que Sandy Bertin pour m'avoir assisté dans l'administration du questionnaire ;

Léa Ribreau pour ses observations sur le déroulement des ateliers PREVED, ainsi que Magalie Charlet-Neveur pour son analyse sociologique autour de l'intervention d'éducation pour la santé environnementale de PREVED ;

Les étudiants Adeline Valliccioni, Amélie Cant, Camille Gatien et Jimmy Hardouin pour leur aide dans l'étape qualitative du développement du questionnaire ;

Les membres du groupe DisProSE, sans lesquels l'étude PREVED n'aurait jamais pu voir le jour.

À mes parents, mes beaux-parents, mes grands parents et mes sœurs, pour avoir toujours cru en moi,

À Inoa, tes miaulements m'ont fait ne jamais me sentir seul,

À Even, mon tout petit filleul,

À Estel, pour m'avoir soutenu en toutes circonstances, pour avoir supporté tous mes doutes et pour la joie et le réconfort sans fin que tu m'apportes depuis toutes ces années,

À toute ma famille,

À mes amis.

« Hamlet n'agit pas, c'est ça, sa malédiction »

[Hawking (la tête dans les étoiles)]

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS 3
TABLE DES MATIÈRES 7
LISTE DES ACRONYMES ET ABBRE*VIA*TIONS 13
LISTE DES FIGURES 16
LISTE DES TABLEAUX 17
PRÉSENTATION DE LA THÈSE 19
PARTIE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE 20
CHAPITRE I : LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS 21
A. Généralités 21
1. Concept, définition et classification 21
2. Sources et voies d'exposition 23
3. Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens 23
B. Molécules exerçant un effet perturbateur endocrinien 29
B.1. Le Bisphénol-A 29
1. Structure et propriétés physico-chimiques 29
2. Toxicocinétique 30
3. Mécanisme d'action perturbateur endocrinien du bisphénol-A 34
4. Utilisations et présence dans l'environnement 35
5. Exposition des populations 38
B.2. Les dérivés chlorés du bisphénol-A 39
1. Structure et propriétés physico-chimiques 39
2. Toxicocinétique 40
3. Mécanisme d'action perturbateur endocrinien des dérivés chlorés du bisphénol-A 40
4. Utilisations, présence dans l'environnement et réglementation 41
5. Exposition des populations 41
B.3. Les parabènes 42
1. Structure et propriétés physico-chimiques 42
2. Toxicocinétique 43
3. Mécanisme d'action perturbateur endocrinien des parabènes 48
4. Utilisation et présence dans l'environnement 50
5. Exposition des populations 54
CHAPITRE II : LES ENJEUX D'UNE EXPOSITION *IN UTERO* À DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS 55

A. Estimer l'exposition 55
1. estimation de l'exposition 55
2. Validation d'une méthode de dosage dans une matrice biologique 59
2.1. Critères de validation d'une méthode de dosage de micropolluants environnementaux dans des matrices biologiques 60
2.2. Validation d'une méthode de dosage de micropolluants environnementaux : recours à des matrices synthétiques 61
B. Réduire les risques dans le domaine de la santé environnementale 62
1. Psychologie de la santé 63
2. Modèles prédictifs de la santé et modèles théoriques des comportements 64
3. Le risque et sa perception 69
PARTIE II : TRAVAUX PERSONNELS 76
CHAPITRE I : OBJECTIFS DE LA THÈSE 77
CHAPITRE II : L'ÉTUDE PREVED (PREGNANCY, PREVENTION, ENDOCRINE DISRUPTOR) ÉVALUANT UNE INTERVENTION D'ÉDUCATION POUR LA SANTÉ ENVIRONNEMENTALE PÉRINATALE SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS 78
Contexte 78
Conception de l'étude PREVED et objectifs 78
Méthodes : participantes, intervention et résultats attendus 79
Lieu de l'étude 79
Participantes 80
L'intervention d'EPS « Ma maison, mon environnement santé » 82
Méthodes employées pour faire évoluer les comportements 85
Critères de jugement 87
Déroulement de l'étude 87
Nombre de sujets nécessaires 89
Recrutement 89
Méthodes : randomisation 89
Méthodes : recueil, gestion et analyse des données 90
Recueil des données 90
Gestion des données 91
Méthodes analytiques 91
Méthodes statistiques 91
Analyses sociologiques 92
Méthodes: suivi de l'étude 93
Evénements indésirables liés à l'étude 93
État d'avancement de l'étude PREVED 93

Discussion 94
CHAPITRE III : MÉTHODES DE DOSAGE ULTRASENSIBLES PERMETTANT LA QUANTIFICATION DU BISPHÉNOL-A, DE SES DÉRIVÉS CHLORÉS ET DES PARABÈNES DANS LES URINES ET LE COLOSTRUM . 98
Contexte 98
I. DEVELOPPEMENT DE MÉTHODES DE DOSAGE ULTRASENSIBLES PERMETTANT LA QUANTIFICATION DES PARABÈNES DANS LES URINES ET LE COLOSTRUM 99
1. Matériels et méthodes 99
1.1. Produits chimiques et réactifs 99
1.2. Préparation des réactifs et des solutions standard 99
1.3. Préparation des échantillons 100
1.4. Analyse par UHPLC-MS/MS 101
1.5. Validation des méthodes 104
1.5.1. Définition de la limite de détection 104
1.5.2. Définition de la limite de quantification (LOQ) 104
1.5.3. Courbes de calibration 104
1.5.4. Justesse et précision : répétabilité (intra-journalière) et fidélité intermédiaire (inter-journalière) 104
1.5.5. Optimisation des méthodes 105
1.5.6. Rendement d'extraction, effets de matrice et efficacité globale 106
2. Résultats 106
2.1. Méthode urinaire 106
2.2. Méthode dans le colostrum 110
II. MÉTHODES POUR LE DOSAGE DU BISPHÉNOL-A ET DE SES DÉRIVÉS CHLORÉS DANS LES URINES ET LE COLOSTRUM 115
1.1. Produits chimiques et réactifs 116
1.2. Préparation des réactifs et des solutions standard 116
1.3. Préparation des échantillons 116
2. Validation des analyses 117
III. VALIDATION DES MÉTHODES DÉVELOPPÉES SUR UN ÉCHANTILLON DE LA COHORTE EDDS (ENDOCRINE DISRUPTOR DEUX-SEVRES) 117
1. Description de la cohorte EDDS et méthodologie employée 118
1.1. Présentation et objectifs 118
1.2. Déroulement de l'étude 118
1.3. Prélèvements analysés dans le cadre de nos travaux 118
1.4. Analyse statistique 118
2. Résultats des dosages dans les matrices biologiques des participantes 119
2.1. Colostrums 119

2.2. Urines 120
2.3. Analyses statistiques sur les urines de 100 participantes 121
IV. DISCUSSION 124
1. Méthodes de dosage des parabènes 124
2. Méthodes de dosage du bisphénol-A et de ses dérivés chlorés 126
3. Validation sur des prélèvements de la cohorte EDDS 129
4. Mesure de l'exposition aux perturbateurs endocriniens chez la femme enceinte 135
V. CONCLUSION 136
CHAPITRE IV : ANALYSES ÉPIDÉMIOLOGIQUES PRÉALABLES À L'ÉTUDE PREVED 138
CHAPITRE IV-1 : CONCEPTION D'UN QUESTIONNAIRE PSYCHOSOCIAL DE PERCEPTION DES RISQUES LIES A UNE EXPOSITION A DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS PENDANT LA GROSSESSE 138
Introduction : 138
I. Méthodes 138
1. Première étape conceptuelle et qualitative 138
2. Validation interne qualitative 143
3. Phase de pré-test : acceptabilité du questionnaire 145
4. Phase de test : fiabilité et validité de construit du questionnaire 146
5. Phase d'ajustement du questionnaire 151
II. Résultats : questionnaire final 152
1. Partie « Anxiété avant questionnaire » 153
2. Partie A, centrée sur la perception du risque et ses déterminants 153
3. Partie B: croyance en l'action de réduction de l'exposition 158
4. Partie « Anxiété situationnelle après questionnaire » 159
III. Discussion 160
IV. Conclusion 162
CHAPITRE IV-2 : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET GROSSESSE : CONNAISSANCES, ATTITUDES ET PRATIQUES DE PRÉVENTION CHEZ LES FEMMES ENCEINTES 164
I. Contexte 164
II. Matériels et méthodes 165
1. Cadre de l'étude 165
2. Population et recrutement 165
4. Analyse statistique 165
3. Recueil des données 165
4.1. Analyse qualitative 166
4.2. Analyse quantitative 166
III. Résultats 169

1. Caractéristiques des femmes 169
2. Connaissances des perturbateurs endocriniens 169
3. Attitudes 171
3.2. Déterminants 174
4. Comportements 181
5. Anxiété perçue 182
IV. Discussion 183
1. Connaissances 183
2. Attitudes 184
2.1. Perception des risques 184
2.2. Déterminants de la perception des risques 185
3. Comportements 188
4. Anxiété générée par l'administration du questionnaire 189
5. Forces et limites de l'étude 189
V. Conclusion 191
PARTIE III : DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION 193
I. Des challenges pour chacune des disciplines impliquées 195
1.1. L'estimation de l'exposition via le développement analytique 195
1.2. La prévention de l'exposition via l'intervention de santé environnementale 200
II. … réunies en interdisciplinarité autour d'un objet commun: l'éducation pour la santé environnementale … 202
En conclusion, ... 203
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 204
ANNEXES 231
ANNEXE 1 : AFFICHE « MA MAISON, MON ENVIRONNEMENT SANTÉ » 232
ANNEXE 2 : BROCHURE DISTRIBUÉE AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ (RECTO) ET AUX FEMMES ENCEINTES PARTICIPANT À L'ÉTUDE PREVED (RECTO-VERSO) 234
ANNEXE 3 : ETUDE PREVED - QUESTIONNAIRE PSYCHOSOCIAL POSE PAR L'ENQUETEUR 237
ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE PSYCHOSOCIAL - GUIDE DE L'ENQUETEUR 255
ANNEXE 5 : PHOTO-LANGAGE EMPLOYÉ AVEC LE QUESTIONNAIRE PSYCHOSOCIAL 260
ANNEXE 6 : BROCHURE D'INFORMATION DESTINÉE AUX FEMMES AYANT PARTICIPÉ AUX ÉTAPES DE VALIDATION DU QUESTIONNAIRE (TRIPTYQUE) 266
ANNEXE 7 : ULTRASENSITIVE DETERMINATION OF BISPHENOL A AND ITS CHLORINATED DERIVATIVES IN URINE USING A HIGH-THROUGHPUT UPLC-MS/MS METHOD 269
ANNEXE 8 : ENDOCRINE DISRUPTORS AND PREGNANCY: KNOWLEDGE, ATTITUDES AND PREVENTION BEHAVIORS OF FRENCH WOMEN 279

ANNEXE 9 : DETERMINANTS OF RISK PERCEPTION RELATED TO EXPOSURE TO ENDOCRINE DISRUPTORS DURING PREGNANCY: A QUALITATIVE AND QUANTITATIVE STUDY ON FRENCH WOMEN (SOUMIS) 296

ANNEXE 10 : PERINATAL ENVIRONMENTAL HEALTH EDUCATION INTERVENTION TO REDUCE EXPOSURE TO ENDOCRINE DISRUPTORS: STUDY PROTOCOL OF PREVED COHORT AND ASSESSMENT TOOLS (MANUSCRIT) 318

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES 339

RÉSUMÉ DE LA THÈSE 341

LISTE DES ACRONYMES ET ABBRE*VIA*TIONS

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANSM	Agence nationale de la sécurité du médicament
BCT	Behavior change technique (Technique de modification de comportement)
BPA	Bisphénol-A
BuPB	Butylparabène
CAQDAS	Computer-assisted qualitative data analysis software (logiciel d'analyse de données qualitatives assisté par ordinateur)
CBPA	Monochlorobisphénol-A
CHU	Centre hospitalier universitaire
Clx-BPA	Dérivés chlorés du bisphénol-A
CV	Coefficient de variation
DCBPA	Dichlorobisphénol-A
DES	Diéthylstilbestrol
DisProSe	Dispositif partenarial de recherche interventionnelle en santé environnementale
DJA	Dose journalière admissible
ECHA	European Chemicals Agency
ECR	Essai contrôlé randomisé
EDDS	Endocrine disruptor Deux-Sèvres
EFSA	European Food and Safety Agency
EI	Étalon interne
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbentAssay
EM	Effet de matrice
EMA	European medicines agency
EPA	Environmental Protection Agency
EPS	Éducation pour la santé

EtPB	Ethylparabène
EVA	Échelle visuelle analogique
FDA	Food and drug administration
GC-MS	Chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse simple
GC-MS/MS	Chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse en tandem
GRAINE	Groupe régional d'animation et d'initiation à la nature et à l'environnement
HBM	Health Belief Model (Modèle des croyances en santé)
HEDEX	Health, endocrine disruptors and exposome
IATDMCT	International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology
ICH	International conference of harmonisation
INERIS	Institut national de l'environnement industriel et des risques
IREPS	Instance régionale d'éducation et de promotion de la santé
LC-MS/MS	Chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem
LOC	Locus of control (Lieu de contrôle)
LOD	Limite de détection
LOQ	Limite de quantification
MePB	Méthylparabène
MHLC	Multidimensional health locus of control (échelle multidimensionnelle du lieu de contrôle en santé)
NORMAN	Network of references laboratories and related organisations for monitoring and bio-monitoring of emerging environmental pollutants
OMS	Organisation mondiale de la santé
PB	Parabène
PE	Perturbateur endocrinien
PLA	Acide polylactique
PMI	Protection maternelle et infantile
PPRQ	Perception of Pregnancy Risk Questionnaire
PREVED	Pregnancy, prevention, endocrine disruptor
PrPB	Propylparabène

RI	Recherche interventionnelle
RIA	Radio ImmunoAssay
SF	Sage-femme
SOC	Sense of coherence (Sens de coherence)
SPIRIT	Standard protocol items: recommendations for interventional trials
TCBPA	Trichlorobisphénol-A
TTCBPA	Tétrachlorobisphénol-A

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation du système endocrinien. (Adapté de (7)) 23
Figure 2 : Exemples de courbe dose-réponse non monotone des perturbateurs endocriniens. A : courbe en forme U, B : courbe en forme de U inversé, C : courbe multiphasique (9). 24
Figure 3 : Structure chimique du BPA 29
Figure 4 : Voies proposées de biotransformation du bisphénol-A chez les mammifères (études *in vitro* et *in vivo*) (53) 32
Figure 5 : Voies métaboliques majeures du bisphénol-A chez les mammifères (46)..... 33
Figure 6 : Evolution des réglementations mises en place visant à réduire l'utilisation du bisphénol-A (BPA). 37
Figure 7 : Schéma métabolique indicatif des parabènes, données sur animaux de laboratoire (d'après (8))..... 48
Figure 8 : Cibles moléculaires relatives à l'effet perturbateur endocrinien des parabènes (adapté de (166)). AR : récepteurs aux androgènes ; ER : récepteurs aux œstrogènes ; SULTs : enzymes sulfotransférases. 49
Figure 9 : Les approches pour l'évaluation de l'exposition humaine (expologie) 55
Figure 10 : Représentation du modèle biopsychosocial (d'après (222))..... 64
Figure 11 : Exemple de modèle intégratif et multifactoriel en psychologie de la santé (adapté de (224)) 65
Figure 12 : Représentation schématique du Health Belief Model révisé (Rosenstock*, 1966 (228) ; Becker et Mainman**, 1975 (231) ; Becker et Rosenstock***, 1984 (232)), d'après Bruchon-Schweitzer, 2002, p.35 (224) 68
Figure 13 : Périmètre de recrutement de l'étude PREVED 81
Figure 14 : Description des trois bras de l'étude PREVED 84
Figure 15 : Déroulement de l'étude PREVED. 85
Figure 16 : Organigramme de l'étude PREVED..... 94
Figure 17 : Chromatogramme obtenu à la LOQ des quatre parabènes (0,025 ng/mL) 107
Figure 18 : Chromatogramme d'un blanc urine synthétique 107
Figure 19 : Chromatogramme obtenu à la LOQ de l'éthylparabène et du propylparabène (0,025 ng/mL) 111
Figure 20 : Chromatogramme obtenu à la LOQ du méthylparabène et du butylparabène (0,050 ng/mL) 111
Figure 21 : Chromatogramme d'un blanc lait maternel 111
Figure 22 : Résultats des infusions en post-colonne (A) avec un gradient non optimisé ; (B) avec le gradient optimisé retenu. RT : temps de rétention 114
Figure 23 : Nombre de composés détectés dans chaque prélèvement urinaire du deuxième trimestre (bisphénol-A, dérivés chlorés du bisphénol-A et parabènes)..... 123
Figure 24 : Nombre de composés détectés dans chaque prélèvement urinaire du troisième trimestre (bisphénol-A, dérivés chlorés du bisphénol-A et parabènes)..... 124
Figure 25 : Organigramme de l'étude quantitative..... 148
Figure 26 : Questions explorant la gravité perçue liée à une exposition à des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse 154
Figure 27 : Questions explorant la vulnérabilité perçue liée à une exposition à des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse 155
Figure 28 : Questions constituant le sous-score de gravité perçue 167
Figure 29 : Questions constituant le sous-score de vulnérabilité perçue 168
Figure 30 : Notes obtenues à la question : « Sur une échelle de 0 (pas du tout)-10 (maximum), quel est votre niveau de préoccupation sur ce sujet des molécules chimiques ? » (n = 12)..... 171
Figure 31 : Vulnérabilité perçue de la femme enceinte interrogée pour elle-même et son enfant à naître (n=12) 172
Figure 32 : Les deux problèmes sociétaux les plus préoccupants pour les femmes enceintes interrogées (n=12) 178

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des perturbateurs endocriniens (adapté de (2)) 21
Tableau 2 : Structures chimiques des dérivés chlorés du bisphénol-A 39
Tableau 3 : Structure chimique des principaux parabènes 42
Tableau 4 : Caractéristiques physico-chimiques du méthyle, de l'éthyle, du propyle et du butylparabène. Adapté de (164) 43
Tableau 5 : Déterminants proximaux de la perception des risques 71
Tableau 6 : Comparaison des systèmes expérientiel et analytique (d'après (250) dans (239)) 72
Tableau 7 : Déterminants distaux de la perception des risques 72
Tableau 8 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude PREVED 80
Tableau 9 : Contenu des ateliers inclus dans l'intervention d'éducation pour la santé de l'étude PREVED 82
Tableau 10 : Conseils pratiques dispensés aux femmes enceintes et aux femmes allaitantes dans les maternités du Danemark (263) 83
Tableau 11 : Techniques de modification des comportements retenues pour l'étude PREVED 85
Tableau 12 : Déroulement détaillé de l'étude PREVED 88
Tableau 13 : Composition de l'urine synthétique utilisée (285) 100
Tableau 14 : Paramètres spectrométriques des parabènes dans l'urine synthétique 103
Tableau 15 : Paramètres spectrométriques des parabènes dans le lait maternel 103
Tableau 16 : Valeurs moyennes obtenues pour la pente, l'ordonnée à l'origine et le coefficient de détermination r^2 des courbes de calibration des parabènes dans l'urine synthétique (n=6) 108
Tableau 17 : Précision pour les quatre parabènes dans l'urine synthétique, exprimée par le coefficient de variation (CV), et justesse, exprimée par le biais (n=5). 109
Tableau 18 : Précision pour les quatre parabènes dans l'urine humaine, exprimée par le coefficient de variation (CV), et justesse, exprimée par le biais (n=3, fidélité intermédiaire). 110
Tableau 19 : Rendements, effets de matrice et recouvrement de l'extraction des parabènes et de leurs étalons internes dans l'urine synthétique (exprimés en pourcentage) 110
Tableau 20 : Valeurs moyennes obtenues pour la pente, l'ordonnée à l'origine et le coefficient de détermination r^2 des courbes de calibration des parabènes dans le lait maternel (n=6) 112
Tableau 21 : Précision pour les quatre parabènes dans le lait de femme, exprimée par le coefficient de variation (CV), et justesse, exprimée par le biais (n=5) 113
Tableau 22 : Rendements, effets de matrice et recouvrement de l'extraction des parabènes dans le lait maternel (exprimés en pourcentage) 115
Tableau 23 : Rendements, effets de matrice et recouvrement de l'extraction des parabènes dans le lait maternel (exprimés en pourcentage de la réponse corrigée) 115
Tableau 24 : Statistiques des concentrations retrouvées en bisphénol-A, en ses dérivés chlorés et en parabènes dans le colostrum 119
Tableau 25 : Statistiques des concentrations urinaires retrouvées en bisphénol-A, en ses dérivés chlorés et en parabènes au deuxième trimestre de la grossesse 120
Tableau 26 : Statistiques des concentrations urinaires retrouvées en bisphénol-A, en ses dérivés chlorés et en parabènes au troisième trimestre de la grossesse 120
Tableau 27 : t-test apparié entre U1 et U2 121
Tableau 28 : Tests de corrélation respectifs entre les concentrations urinaires en parabènes retrouvées (n=100) 122
Tableau 29 : Tests de corrélation respectifs entre les concentrations urinaires en bisphénol-A et ses dérivés chlorés 122
Tableau 30 : Comparaison de nos limites de quantification des parabènes dans l'urine avec celles de la littérature 124
Tableau 31 : Comparaison de nos limites de quantification des parabènes dans le colostrum avec celles de la littérature 126

Tableau 32 : Comparaison de nos limites de quantification du bisphénol-A dans les urines avec celles de la littérature 127
Tableau 33 : Comparaison de nos limites de quantification du bisphénol-A dans le colostrum avec celles de la littérature (lait maternel et colostrum) 127
Tableau 34 : Comparaison de nos limites de quantification des dérivés chlorés du bisphénol-A dans les urines avec celles de la littérature 128
Tableau 35 : Comparaison de nos limites de quantification des dérivés chlorés du bisphénol-A dans le colostrum avec celles de la littérature (lait maternel et colostrum) 128
Tableau 36 : Comparaison des taux de détection urinaires de parabènes pendant la grossesse avec la littérature 129
Tableau 37 : Comparaison des taux de détection urinaires de bisphénol-A pendant la grossesse avec la littérature 130
Tableau 38 : Comparaison des taux de détection urinaires des dérivés chlorés du bisphénol-A pendant la grossesse avec la littérature 131
Tableau 39 : Comparaison des taux de détection des parabènes dans le colostrum ou le lait maternel avec la littérature 133
Tableau 40 : Comparaison des taux de détection du bisphénol-A dans le colostrum ou le lait maternel avec la littérature 133
Tableau 41 : Comparaison des taux de détection des dérivés chlorés dans le colostrum ou le lait maternel avec la littérature 134
Tableau 42 : Caractéristiques des participantes aux entretiens individuels semi-structurés 140
Tableau 43 : Caractéristiques des participants au focus group 141
Tableau 44 : Dimensions explorées dans les parties A et B du questionnaire préliminaire 144
Tableau 45 : Caractéristiques des femmes participantes à la phase de test 147
Tableau 46 : Qualités psychométriques des dimensions du questionnaire psychosocial (phase de test) 149
Tableau 47 : Qualités psychométriques des dimensions du questionnaire psychosocial (phase d'ajustement) 151
Tableau 48 : Barème détaillé du score de connaissances des perturbateurs endocriniens 156
Tableau 49 : Connaissances des perturbateurs endocriniens par les participantes 169
Tableau 50 : Notes médianes du risque obtenues en fonction de la cible du risque (n=12) 172
Tableau 51 : Extraits de verbatim ayant contribué à définir la perception du risque 172
Tableau 52 : Perception des risques liés aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse et issues de santé 173
Tableau 53 : Statistiques des sous-scores de vulnérabilité et gravité perçues et du score de perception du risque lié à une exposition périnatale à des perturbateurs endocriniens (n=300) 174
Tableau 54 : Extraits de verbatim utilisés pour identifier les déterminants 174
Tableau 55 : Description des scores moyens de perception des risques périnataux liés aux perturbateurs endocriniens en fonction des déterminants testés 178
Tableau 56 : Modèle pour les déterminants de la perception des risques périnataux liés aux perturbateurs endocriniens 180
Tableau 57 : Déterminants de l'anxiété générée par l'administration du questionnaire 182

PRÉSENTATION DE LA THÈSE

Les travaux de thèse présentés dans ce manuscrit ont été débutés au sein de l'Institut de chimie des milieux et des matériaux de Poitiers (IC2MP), unité mixte de recherche CNRS-Université de Poitiers (UMR-CNRS-7285) dirigée alors par Madame Sabine Petit. Ils se sont poursuivis au sein de l'axe de recherche en santé environnementale HEDEX (Health, Endocrine Disruptors and Exposome), dirigé par Madame le Professeur Virginie Migeot. Cet axe de recherche fait partie du Centre d'Investigation Clinique (CIC) 1402 Inserm, dirigé par Monsieur le Professeur René Robert.

Cette thèse s'est déroulée durant mon internat en pharmacie, filière Innovation Pharmaceutique et Recherche (IPR), au Centre Hospitalier universitaire (CHU) de Poitiers et à l'Université de Poitiers.

Durant mon internat, je me suis impliqué dans l'activité du service de santé publique, du laboratoire de toxicologie et pharmacocinétique et de la pharmacie à usage intérieur. J'ai eu l'occasion de participer à l'encadrement d'étudiants en licence et en master 1, dont les travaux étaient centrés sur la quantification du bisphénol-A (BPA), de ses métabolites glucuro et sulfo conjugués et des dérivés chlorés du BPA (Clx-BPA) dans les matrices biologiques que sont l'urine et le colostrum.

Dans cette thèse nous traiterons de facteurs chimiques environnementaux que sont les perturbateurs endocriniens (PE). Nous les définirons dans une première partie en prenant pour exemple deux familles de molécules : le BPA, les Clx-BPA et les parabènes (PB). Puis nous traiterons des enjeux de l'exposition des femmes enceintes à ces PE sous l'angle de l'expologie et de la prévention. Nous aborderons la recherche interventionnelle qui mobilise plusieurs disciplines dont la psychologie de la santé que nous présenterons. Enfin nous détaillerons et discuterons nos travaux, de type métrologique, dont l'objectif était de développer des outils d'évaluation d'une intervention d'éducation pour la santé (EPS) environnementale dans le cadre de l'étude PREVED (Pregnancy, Prevention, Endocrine Disruptor).

PARTIE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

A. Généralités

1. Concept, définition et classification

Le concept de perturbateurs endocriniens fut défini pour la première fois par la communauté scientifique lors de la conférence de Wingspread, qui s'est tenue dans le Wisconsin du 26 au 28 juillet 1991 (1). Un groupe d'experts multidisciplinaire avait alors affirmé que *« de nombreux composés introduits dans l'environnement par les activités humaines sont capables de perturber le système endocrinien des animaux, y compris les poissons, de la faune et des humains »*. Les conséquences pouvaient alors être profondes à cause du rôle crucial que jouaient les hormones dans le contrôle du développement des êtres vivants.

La définition du perturbateur endocrinien s'est précisée avec le temps. En 2002, l'OMS propose la définition suivante : « *Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants* » (2). Bien qu'aucun consensus sur cette définition n'ait émergé au sein de la communauté scientifique, elle reste celle qui est la plus communément admise.

En 2000, un inventaire européen des molécules présentant des effets modulateurs endocriniens a été établi : 564 molécules ont ainsi été classées, dans différents groupes : pesticides (188 molécules), produits industriels (315 molécules), métaux (29 molécules) et autres (32 molécules). 42 de ces molécules, dont le BPA, ont été classées en catégorie 1 (substances prioritaires), car présentant un effet perturbateur endocrinien (3). Les perturbateurs endocriniens peuvent être classés par familles selon leur structure physicochimique et/ou leurs sources (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification des perturbateurs endocriniens (adapté de (2))

Classification	Exemples de perturbateurs endocriniens
Substances chimiques persistantes et qui se bio-accumulent	
Polluants organiques persistants	PCDDs/PCDFs, PCBs, HCB, PFOS, PBDEs, PBBs, Chlordane, Mirex, Toxaphène, DDT/DDE, Lindane, Endosulfan
Autres	HBCDD, SCCP, PFCAs, Octachlorostyrène, PCB méthylsulfones
Substances chimiques moins persistantes et qui se bio-accumulent moins	
Plastifiants et autres additifs dans les matériaux et produits	Phtalate esters (DEHP, BBP, DBP, DiNP), Triphényl phosphate, Bis (2 éthylexyl) adipate, n-Butylbenzène, Triclocarban, hydroxyanisole butylé

Substances aromatiques polycycliques	Benzopyrène, Benzoanthacène, Pyrène, Anthacène
Substances phénoliques halogénées	2,4-Dichlorophénol, Pentachlorophénol, Hydroxy-PCBs, Hydroxy-PBDEs, Tétrabromobisphénol A, 2,4,6-Tribromophénol, Triclosan
Substances phénoliques non-halogénées	Bisphénol A, Bisphénol F, Bisphénol S, Nonylphénol, Octylphénol, Résorcinol
Pesticides, résidus médicamenteux et parabènes	
Pesticides couramment utilisés	2,4-D, Atrazine, Carbaryl, Malathion, Mancozeb, Vinclozoline, Procloraz, Procymidone, Chlorpyrifos, Fénitrothion, Linuron
Résidus médicamenteux, facteurs de croissance, produits de soins corporels	Diéthylstilbestrol, Ethinylestradiol, Tamoxifène, Lévonorgestrel, Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (Fluoxétine), Flutamide, 4-Méthylbenzylidène camphor, Octyl méthoxycinnamate, Parabènes, Cyclic méthyl siloxanes, Galaxolide, 3-benzylidène camphor
Autres	
Métaux et substances organométalliques	Arsenic, Cadnium, Plomb, Mercure, Méthylmercure, Tributyltin, Triphényltin
Hormones naturelles	17β estradiol, estrone, testostérone
Phyto-œstrogènes	Isoflavones (génistein, daidzéin), Coumestans (coumestrol), Mycotoxines (zéaralénone), Phénylfavonoides (8-prénylnaringénin)

PCDDs polychlorodibenzodioxines, *PCDFs* polychlorodibenzofuranes, *PCBs* polychlorobiphényls, *HCB* hexachlorobenzène, *PFOS* acide perfluorooctanesulfonique, *PBDEs* polybromodiphényléthers, *PBBs* polybromobiphényls, *DDT* dichlorodiphényltrichloroéthane , *DDE* dichlorodiphényldichloroéthylène, *HBCDD* hexabromocyclododécane, *SCCP* paraffine à courte chaîne chlorée, *PFCAs* acides perfluorocarboxyliques, *DEHP* diethylhexylphthalate, *BBP* benzyl butyl phthalate, *DBP* dibutylphthalate, *DiNP* diisononyl phthalate, *2,4-D* acide 2,4-dichlorophénoxyacétique.

Les produits chimiques peuvent être classés selon leur activité PE en trois catégories, allant de la catégorie 1 : « substances pour lesquelles une activité PE a été documentée dans au moins un étude sur un organisme vivant » à la catégorie 3 (3a et 3b) : « substances pour lesquelles il n'y a pas d'indication de propriété PE ou qui ne peuvent être évaluées par manque de données ». Ainsi, 432 substances ont été classées par l'Union Européenne, dont 194 substances dans la catégorie 1 (4). En 2018, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a publié un guide méthodologique pour l'identification des PE et la caractérisation de leur activité (5).

2. Sources et voies d'exposition

Les sources d'exposition aux PE sont nombreuses (2) : air, eau, sols, alimentation, poussières, produits du quotidien (produits de soins personnels, produits ménagers, jouets, produits électriques, matériaux de construction, papiers, vêtements, produits de jardinage).

L'exposition se produit par la voie cutanée, par inhalation et par ingestion. La part de l'exposition imputable à chaque source est variable selon le PE considéré, et la voie d'absorption principale dépend de ses caractéristiques physico-chimiques (6).

3. Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens exercent une action sur les principales fonctions de l'organisme notamment sur le métabolisme, la fonction reproductrice, la croissance, le développement ainsi que l'homéostasie (2). Le système endocrinien est présenté à la figure 1.

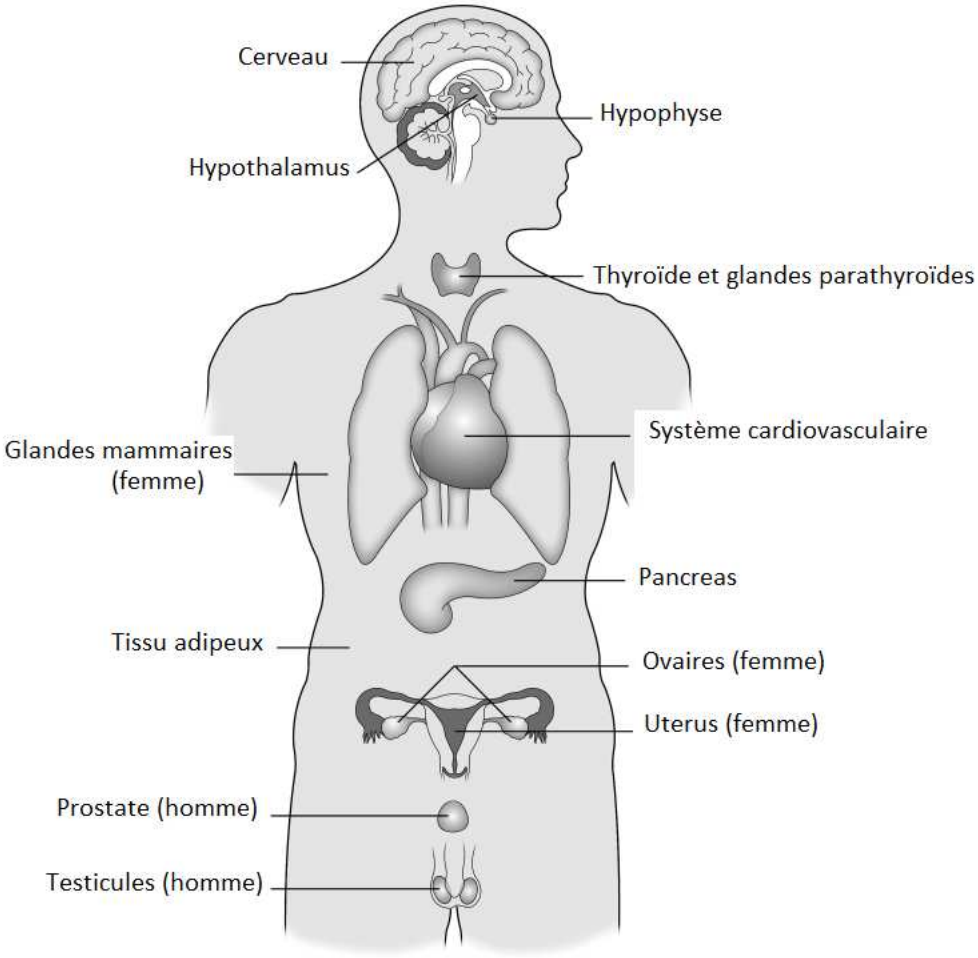


Figure 1 : Représentation du système endocrinien. (Adapté de (7))

Les perturbateurs endocriniens peuvent agir sur différentes catégories de récepteurs, qui peuvent être classés en deux grands types :

- les récepteurs des xénobiotiques (par exemple, le récepteur intranucléaire au pregnane PXR pouvant se lier aux médicaments et aux pesticides) qui ont pour fonction principale l'adaptation de l'organisme à l'afflux de ces derniers. Ceux-ci sont responsables de l'induction de systèmes enzymatiques et de leur élimination.

- les récepteurs de ligands endogènes comme les récepteurs hormonaux, pouvant être modulés par ces xénobiotiques (par exemple les récepteurs aux œstrogènes ER α et β, les récepteurs AR, TR et GR), leur activation illégitime conduisant ainsi à une perturbation endocrinienne ou métabolique (8).

Les perturbateurs endocriniens peuvent avoir des effets :

- génomiques par action directe sur des récepteurs nucléaires, perturbant alors l'expression de gènes spécifiques en imitant l'action d'une hormone naturelle (effet agoniste) ou en empêchant l'émission d'un signal (effet antagoniste). Ce mécanisme est le plus fréquent.

- non génomiques : par action sur le transport des protéines, sur la production et la régulation des hormones ou de leurs récepteurs, conduisant ainsi à la modification des concentrations d'hormones naturellement présentes dans l'organisme (2).

3.1. Relations dose-réponse non monotones des perturbateurs endocriniens

Ces relations sont aujourd'hui reconnues comme non monotones (courbe en forme de U, courbe en forme de U inversée, courbe multiphasique) (Figure 2) (9).

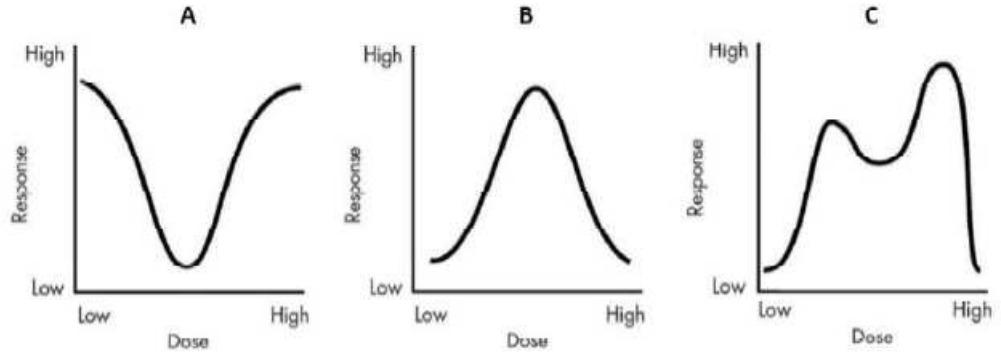


Figure 2 : Exemples de courbe dose-réponse non monotone des perturbateurs endocriniens. A : courbe en forme U, B : courbe en forme de U inversé, C : courbe multiphasique (9).

Ainsi, une stimulation apparaît à de faibles doses tandis qu'une inhibition apparaît à des doses plus fortes (10). Les micropolluants aux effets PE étant retrouvés à de très faibles concentrations et les relations dose-effet non monotones dont ils font l'objet contraignent à reconsidérer le paradigme toxicologique de ces molécules (9). Le principe selon lequel plus la dose augmente, plus la toxicité du produit chimique est forte, ne peut donc pas s'appliquer aux PE (11). Il paraît donc intéressant d'étudier l'évolution des effets des PE selon la dose.

3.2. Effets d'un exposition-in-utero à des perturbateurs endocriniens

En raison de leur passage transplacentaire, les PE sont des facteurs environnementaux actuellement soupçonnés d'impacter le développement des fœtus et des jeunes enfants suite à une exposition pendant la période *in utero*, avec des conséquences à long-terme sur leur vie future (12). Cela rejoint l'hypothèse développementale des origines de la santé et des maladies (Developmental Origin of Health and Disease ou DOHaD Hypothesis). Plusieurs études sont venues appuyer cette hypothèse. Ainsi, certaines ont mis en évidence le lien entre un petit poids de naissance et la mortalité par les maladies chroniques à l'âge adulte qui ne pouvaient s'expliquer uniquement par le style de vie ou le niveau socio-économique (13,14). L'une d'entre elles portait sur les femmes enceintes pendant la période de grande famine qu'ont connus les Pays-Bas durant la seconde guerre mondiale (1945-1946). Plus de 2400 enfants nés entre 1943 et 1947 ont été inclus dans cette étude (leur mère n'ayant donc pas toutes été touchées par la famine) et ont été examinés entre 50 et 57 ans. Ceux dont la mère avait ingéré moins de protéines et de calories pendant leur grossesse avaient un petit poids à la naissance, et présentaient, entre autres, une pression artérielle plus élevée, une fonction rénale qui déclinait plus rapidement, un risque plus élevé d'athérosclérose et de maladies coronariennes. Les femmes avaient un risque multiplié par cinq de développer un cancer du sein et étaient davantage touchées par l'obésité (15). Une autre étude s'est intéressée à l'incidence de l'obésité chez les descendants de mères diabétiques. Dans ce cas, c'était un poids de naissance élevé qui était impliqué dans la survenue de l'obésité durant l'enfance (16).

Aujourd'hui, un nombre conséquent de pathologies et de troubles sont considérés comme ayant un lien avec une exposition prénatale à des PE.

C'est le cas des troubles du développement fœtal associés à un petit poids de naissance pour le BPA (17,18) et de la prématurité. Une étude américaine menée sur 72 femmes enceintes a mis en relation

l'élévation des concentrations urinaires en mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phtalate (MEHHP) et en bisphénol-A (BPA) avec une diminution respective de la durée de la grossesse de 4,2 et 1,1 jours (19). Ce lien entre élévation du taux urinaire des phtalates et prématurité a été observé dans une autre étude : les concentrations urinaires en métabolites du di-2-ethylhexyl phtalate (DEHP) étaient associées à un risque plus élevé d'accouchement avant la 37ème semaine de grossesse (OR = 1,33, IC95% [1,04, 1,70]) (20).

Une exposition *in utero* au BPA et aux phtalates est susceptible d'entraîner de l'asthme et des allergies chez les enfants, comme montré dans une étude espagnole portant sur des enfants jusqu'à l'âge de 7 ans (21).

Une exposition *in utero* au BPA est susceptible d'entraîner des malformations congénitales (22), ainsi qu'un retard de la puberté : une étude menée chez des fils de huit à 14 ans de mères exposées au BPA et aux phtalates a montré une association entre exposition prénatale et forte diminution des signes de la puberté (OR de 0,12 à 0,65) (23). De plus, une exposition à des pesticides organochlorés et organophosphorés constitue un facteur de risque d'hypospadias (24).

Des polluants environnementaux dont le BPA, les phtalates et les retardateurs de flammes de type polybromodiphényléther (PBDE) sont impliquées dans l'apparition de troubles autistiques, comme les troubles obsessionnels compulsifs (25,26). Ainsi, dans une récente étude longitudinale menée sur une cohorte mère-enfant, les concentrations urinaires de femmes enceintes en BPA étaient associées à des troubles neurocomportementaux dits « externalisants » chez leurs filles de deux à huit ans, quand les concentrations dans le sérum en PBDE-47 étaient associées aux même troubles chez les garçons du même âge, ainsi qu'à un quotient intellectuel inférieur à la norme entre 5 et 8 ans (27). Une exposition à des pesticides organophosphorés pendant la grossesse entraînerait également des troubles neurocomportementaux mesurables chez les filles de 6 et 11 ans (28).

Les cancers seraient aussi des conséquences possibles d'une exposition à des PE *in utero*. Une étude américaine nichée dans la cohorte prospective « Child Health and Development Studies » a été menée sur des femmes ayant eu des grossesses entre 1959 et 1967, durant lesquelles plusieurs échantillons de sang avaient été recueillis. Les résultats montrent que leurs filles avaient quatre fois plus de risque de développer un cancer du sein quand les niveaux en dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) dans les prélèvements sanguins étaient les plus élevés (29).

3.3. Effets transgénérationnels

L'un des exemples d'effets transgénérationnels d'une exposition à des perturbateurs endocriniens concerne l'utilisation du diéthylstilbestrol (DES) ou Distilbène®. Ce médicament qui était prescrit jusqu'en 1976 pour limiter les risques de fausses couches et d'accouchements prématurés, est connu pour avoir provoqué des adénocarcinomes vaginaux à cellules claires chez les filles ayant été exposées *in utero* (30–32) ainsi qu'un risque trois fois plus élevé de développer un cancer du sein (33). Le DES est aussi associé à un trouble lié au développement fœtal : le syndrome de dysgénésie testiculaire, qui désigne un ensemble de quatre pathologies associant cryptorchidie, hypospadias, hypospermie et cancer testiculaire. Ainsi, une étude française menée sur 209 fils d'hommes exposés *in utero* a montré que cette exposition augmentait le risque de développer une cryptorchidie (OR = 5,72 ; IC 95% [1,51- 21,71]) et un hypospadias (OR = 22,92 ; IC 95% [3,81-137,90]) (34). Dans une étude américaine menée sur 529 familles, les cas d'anomalies génitales ont été recensés sur 180 grossesses non exposées et 1000 grossesses exposées au DES. Aucun des enfants nés de grossesses non exposées n'avait développé d'anomalies génitales tandis que 3,5% des fils de mères exposées étaient atteints d'hypospadias et 28,4% des filles exposées avaient développé des anomalies mulleriennes. Huit virgule deux pourcents des petits-fils nés des filles de mères exposées étaient atteints d'hypospadias, alors qu'aucun des petits enfants nés de filles de mères non exposées au DES était touché (35). Les auteurs de l'étude n'avaient pas identifié de facteur génétique et d'autres facteurs environnementaux. Ainsi, comme le suggère une autre étude menée chez la souris, le mode de transmission de ces effets transgénérationnels serait épigénétique (36). En agissant sur le taux de méthylation de l'ADN ou l'enroulement des histones, les PE peuvent ainsi modifier l'expression de l'ADN à des étapes clé du développement, sans modifier le génome (2).

3.4. Effets cocktails

Pour évaluer la toxicité des produits chimiques, les études portent habituellement sur des composés isolés dans le but d'estimer les effets toxiques qui leurs sont propres. Mais cette façon de procéder ne reflète pas de façon réaliste les effets d'une exposition chronique et simultanée à plusieurs composés. Or, les effets d'une exposition à un mélange de composés peuvent s'avérer antagonistes, additifs voire synergiques, par rapport aux effets observables lors d'expositions isolées à chacun des composés du même mélange : c'est ce que l'on appelle l'effet mélange ou effet cocktail (37).

Ainsi, dès 2007, une revue de la littérature a mis en avant les fortes présomptions d'effet cocktails pour des mélanges de perturbateurs endocriniens à des doses inférieures aux NOAELs (No Observable Adverse Effect Levels) individuelles de chacun des composés (38). Les essais décrits

portaient principalement sur des mélanges de xenoestrogènes *in vitro*, chez le rat et le poisson (*Pimephales promelas*) et des mélanges de perturbateurs de la fonction thyroïdienne ou d'antagonistes androgéniques chez le rat et les effets décrits étaient le plus souvent additifs. L'auteur souligne néanmoins le fait que les études expérimentales de toxicité des produits chimiques utilisés en mélange doivent être réalisées dans des conditions expérimentales (i) les plus proches possibles de la réalité des expositions environnementales (composition du mélange, pertinence du niveau d'exposition évalué) et (ii) identiques aux conditions expérimentales que celles réalisées pour les composés pris isolément.

Concernant les mécanismes pouvant être à l'origine de l'effet cocktail, une autre étude plus récente, menée sur des lignées cellulaires exprimant le récepteur intranucléaire au pregnane PXR, a démontré que le 17α-ethinylestradiol (un contraceptif oral) et le trans-nonachlor (un pesticide organochloré) pouvaient se lier de façon coopérative à ce récepteur PXR, c'est-à-dire que la liaison du premier composé au récepteur favoriserait la liaison du second composé à ce même récepteur. Faiblement actifs lorsqu'ils ne sont pas en mélanges, leur association entraînent la formation d'un ligand supramoléculaire, avec pour conséquence une activation synergique du récepteur et des effets pour des doses plus faibles que lorsque ces composés sont isolés (39).

Du fait du mécanisme d'action propre aux perturbateurs endocriniens et des conséquences possibles au long cours ou à distance d'une exposition à des moments clés du développement, l'effet cocktail est difficile à démontrer chez l'Homme. Cependant, une étude menée sur les données épidémiologiques de 1992 à 1998 chez les enfants de 0 à 17 ans du Maryland (États-Unis) a révélé un risque plus élevé de développer l'un des quatre types de cancers étudiés (osseux, cérébraux, lymphomes non Hodgkinien et leucémies) avec un OR de 7,56 (IC95% : 4,16–13,73) dans le cas d'une exposition au mélange nitrates/atrazine/metolachlor versus 1,49 (IC95% : 1,22–2,83), 1,10 (IC95% : 0,78–1,56) et 1,54 (IC95% : 1,14–2,07) pour une exposition seule aux nitrates, à l'atrazine ou au metolachlor respectivement.

En 2017, une autre étude s'est intéressée à l'effet de mélanges de molécules possédant des effets anti-androgéniques sur la production de testostérone du tissu testiculaire fœtal *ex vivo* (40). Les résultats ont montré une diminution de la production de testostérone allant jusqu'à 53% pour des doses de composés mélangés (BPA, clomifène, kétoconazole, acide valproïque, bisphénol-S, chlordécone, imazalil et théophylline) deux à trois fois inférieures aux doses requises de chaque composé seul pour inhiber 20% de la production de testostérone. Dans le cas emblématique du BPA, la dose contenue dans le mélange décrit était 10 fois inférieure à celle requise en BPA seul pour inhiber 50% de la production de testostérone.

La description et la pertinence de l'étude des effets cocktails dépendent donc du nombre, du type et de la concentration en molécules ainsi que de la probabilité que les individus soient exposés au mélange.

B. Molécules exerçant un effet perturbateur endocrinien

Dans cette partie, nous détaillerons les molécules qui ont fait l'objet de nos travaux : le BPA, les Clx-BPA et les PB.

B.1. Le Bisphénol-A

1. Structure et propriétés physico-chimiques

Le BPA (BPA ou 4,4'-dihydroxy-2,2-diphénylpropane) (N°CAS 80-05-7) a été synthétisé pour la première fois en 1891 par Alexandre Dianin. Sa masse molaire est de 228,29 g/mol. De par sa structure, représentée en figure 3, il appartient à la famille des diphénylalcanes hydroxylés ou bisphénols (41). A température ambiante, il se présente sous la forme de cristaux, d'écailles ou d'une poudre blanchâtre non volatile et dégage une faible odeur phénolique. Son coefficient de partage n-octanol/eau (log Kow) de 3,32 renseigne une faible solubilité dans l'eau (0,12 à 0,30 g/l à 25 °C) (42), en faveur d'une affinité pour les lipides.

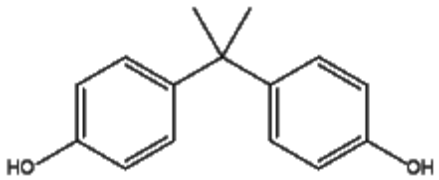


Figure 3 : Structure chimique du BPA

Sa synthèse consiste en la condensation d'un équivalent acétone et de deux équivalents phénols entraînant la perte d'une molécule d'eau. Elle peut-être catalysée par un alcalin, une résine de polystyrène ou un acide fort et se produit à 75°C (42). Ce mode de production simple et peu coûteux a participé à son succès auprès des industriels.

2. Toxicocinétique

2.1. Absorption

2.1.1. Voie orale

Les études menées chez l'Homme à des doses allant jusqu'à 5 mg montrent que le BPA est rapidement absorbé en totalité par voie digestive (43,44). La commission européenne considère que l'absorption par voie orale est de 100% (45).

Après ingestion d'une dose unique de 5mg de BPA deutéré (BPA-d16) le pic plasmatique est atteint après environ 80 minutes (43). Chez l'Homme, les données existantes font état d'un effet de premier passage hépatique important (glucuro- et sulfo-conjugaison). Le métabolite majoritairement retrouvé dans la circulation plasmatique est la forme glucuronide (92-99% de la dose ingérée) (8,46,47).

La biodisponibilité du BPA par voie orale est très faible. Dans une étude menée sur six hommes et huit femmes ayant ingéré 100 µg de BPA deutéré (BPA-d16) par kg de poids corporel, moins de 1% de la dose ingérée était retrouvée dans le sérum sous forme non-conjuguée (48).

2.1.2. Voie cutanée

Il n'existe actuellement pas d'études d'absorption cutanée *in vivo* chez l'Homme.

La commission européenne se base sur les données *in vitro* (49) et considère que l'absorption par voie cutanée est de 10% de la dose appliquée (45).

Les flux de pénétration cutanée rapportés sont de 0,022 µg.cm-2.h-1 pour une exposition de 0,093 µg.cm-2 de BPA (136) à 0,12±0,09 µg.cm-2.h-1 pour une exposition à 200 µg.cm-2 (50). Une étude décrit un pourcentage de métabolites de 39,3 ± 7,9% après une exposition à 50 mmol de BPA, alors qu'une autre fait état de la présence de 97% de BPA non conjugué après une exposition de 200 µg.cm-2, le BPA-glucuronide n'étant alors pas détecté (49,50).

2.1.3. Voie respiratoire

Il n'existe pas de données sur la toxicocinétique du BPA après une exposition par voie respiratoire. Cependant, la commission européenne considère que la biodisponibilité par voie respiratoire est de 100% (45).

2.2. Distribution

Après absorption, le BPA est rapidement distribué dans l'ensemble des tissus de l'organisme (46) : 90 à 95 % du BPA circulant est lié aux protéines plasmatiques sous sa forme non-conjuguée et la forme libre représente environ 5 à 10 % du total (41,51). Le BPA étant une molécule lipophile, la fraction libre du BPA est distribuée à l'ensemble des tissus. Après administration orale de BPA radiomarqué chez les rongeurs, les concentrations les plus élevées sont retrouvées dans le foie et les reins.

Une étude a montré que le BPA pouvait s'accumuler dans la graisse chez le rat (52) : après des administration répétées de BPA de 4 ou 5 mg/j pendant 15 j, le BPA a été détecté dans les échantillons de tissus riches en lipides prélevés sur les animaux traités (cerveau, tissu adipeux blanc, tissu adipeux brun), préférentiellement dans le tissu adipeux brun (52). Il n'existe pas d'études portant sur la distribution du BPA après une administration par voie cutanée et/ou sous-cutanée (45). Chez les rongeurs, la gestation a peu d'effet sur la distribution tissulaire du BPA et de ses métabolites (46).

2.3. Métabolisme

Les études *in vitro* et *in vivo* ayant porté sur des mammifères ont montré que le BPA était transformé par des réactions de phase I et de phase II (Figure 4).

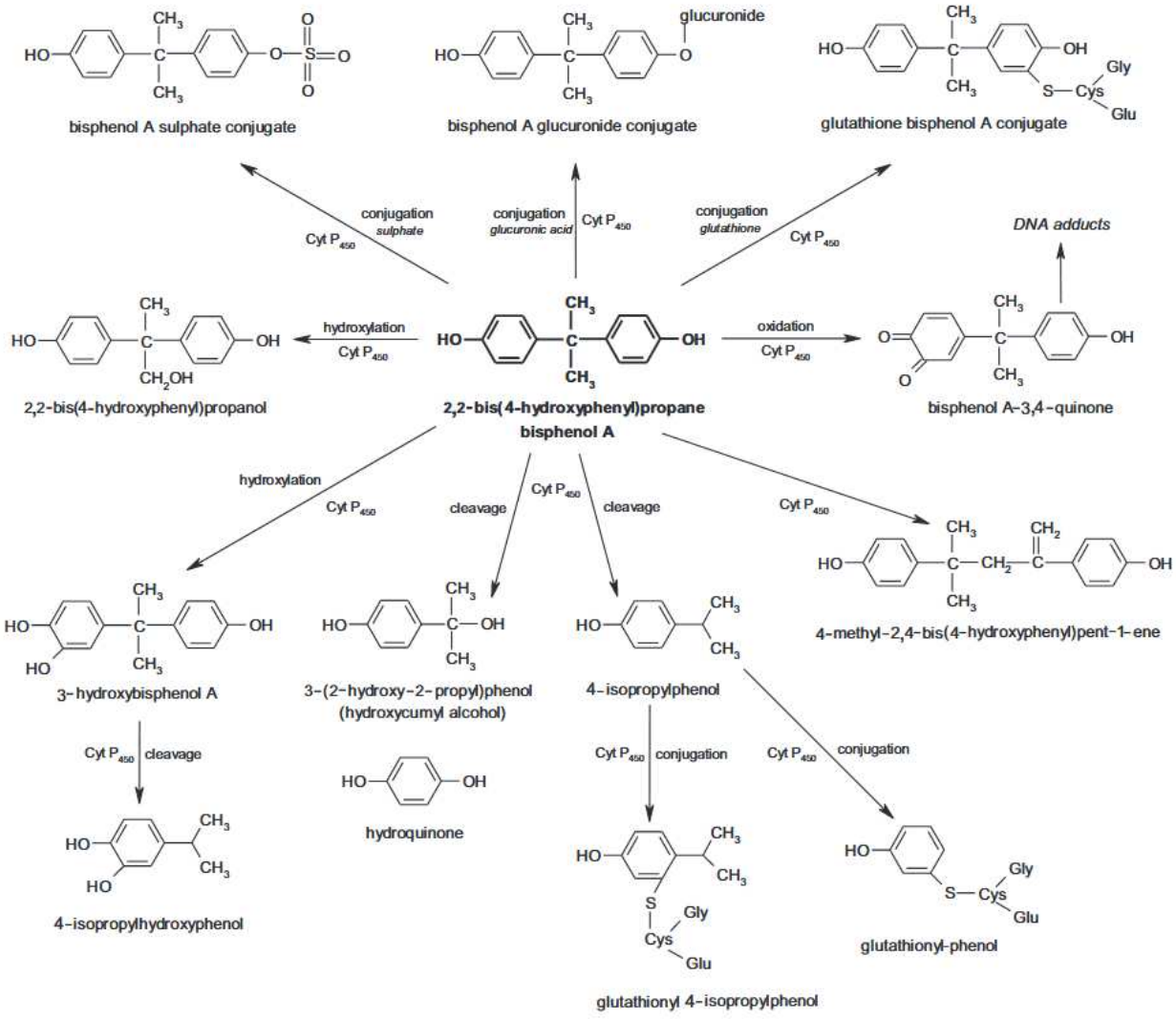


Figure 4 : Voies proposées de biotransformation du bisphénol-A chez les mammifères (études *in vitro* et *in vivo*) (53)

Les réactions de phase I impliquées dans la métabolisation du BPA chez les mammifères regroupent les réactions d'oxydation, y compris d'hydroxylation, catalysées par les enzymes microsomales (les mono-oxygénases), en présence du cytochrome P450 (54). Chez le rat, le métabolite hydroxylé du BPA est le 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propanol (55). Chez la souris, ce sont 9 métabolites, dont le 3-hydroxy-BPA, le 4-isopropylhydroxyphenol et des dimères du BPA, qui ont été identifiés (56). Il a été démontré *in vivo* chez le rat que des métabolites du BPA formaient des liaisons covalentes avec l'ADN et que le BPA non métabolisé ne pouvait former de telles liaisons (57). Chez l'Homme les

réactions de phase I sont minoritaires, même si le BPA-catéchol a déjà été identifié *in vitro* et *in vivo* dans les urines (58).

Les réactions de phase II surviennent après les réactions de phase I. Elles consistent en des processus de conjugaison, par l'ajout d'un ou plusieurs groupements (i) sulfate (sulfoconjugaison), (ii) glucuronide (glucuroconjugaison) ou (iii) glutathion. Les réactions de phase II majeures chez les mammifères sont présentées à la figure 5.

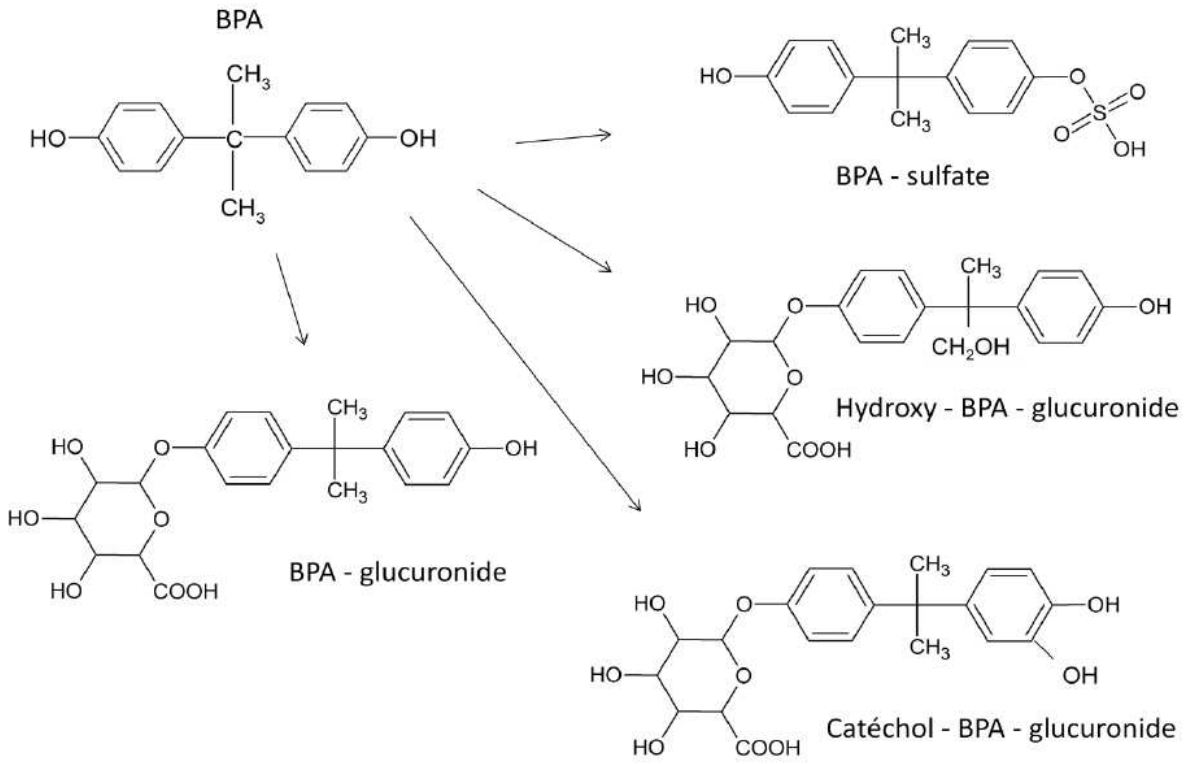


Figure 5 : Voies métaboliques majeures du bisphénol-A chez les mammifères (46)

Chez l'Homme, le BPA est majoritairement conjugué à l'acide glucuronique pour former le BPA-glucuronide. La conjugaison est catalysée par les isoformes UGT2B7 et UGT2B15, principalement dans le foie et dans une moindre mesure dans l'intestin (59). L'isoforme UGT2B15 présente un polymorphisme génétique qui pourrait être à l'origine de différences interindividuelles dans la capacité à métaboliser le BPA (46,60,61).

Les métabolites mono et di sulfoconjugués du BPA sont plus rarement identifiés et quantifiés (46). Quant aux métabolites conjugués au gluthation, ils ont été identifiés *in vitro* chez la souris (56).

Les métabolites conjugués du BPA n'exercent pas d'activité sur les récepteurs aux œstrogènes, contrairement au BPA (62–65). Pour cette raison, le mécanisme de conjugaison est considéré

comme une voie de détoxification du BPA. La déconjugaison de ces métabolites peut être causée par des enzymes présentes dans les tissus de mammifères, la β-glucuronidase (66,67), restaurant alors l'activité oestrogénique du BPA (68). Chez l'Homme, la β-glucuronidase est présente au niveau intestinal mais aussi au niveau du placenta et du foie fœtal (69,70).

Il est à noter que chez les rongeurs, le BPA-glucuronide est majoritairement éliminé dans la bile (71), et subit une recirculation entérohépatique (72), tandis qu'il est majoritairement éliminé par voie urinaire chez l'Homme (73).

2.4. Élimination

Chez l'Homme, le BPA est en majorité éliminé sous-forme de BPA-glucuronide par voie urinaire. Le BPA non conjugué et le BPA-sulfate sont retrouvés dans les urines à des concentrations moins importantes (44,72,74–81). Dans une étude datant de 2002, les auteurs avaient rapporté la demi-vie terminale d'élimination du BPA-glucuronide à 5,3 h (43). Dernièrement, une autre étude a rapporté des demi-vies de 5,5 h pour le BPA-non conjugué, de 7,3 h pour le BPA-glucuronide, de 5,0 h pour le BPA-sulfate et de 7,8 h pour le BPA total (82). Une dernière étude a estimé à 5,6h, 5,5h, 4,4h et 6,4h les demi-vies respectives du BPA non conjugué, du BPA-glucuronide, du BPA-sulfate et du BPA total (48). Plusieurs études ont montré une excrétion du BPA dans le lait maternel (83–85).

3. Mécanisme d'action perturbateur endocrinien du bisphénol-A

À ce jour, l'ensemble des mécanismes d'action du BPA n'est pas encore connu.

Le BPA a un mécanisme d'action oestrogénique reconnu. Il serait dû à l'action combinée de la fonction hydroxy de ses groupements phénols et du groupement propane hydrophobe (41). Le BPA exerce ainsi une action agoniste faible sur les récepteurs aux œstrogènes ERα et ERβ (86) et se lie au récepteur γ apparenté aux récepteurs aux œstrogènes ERRγ (87).

Des effets sur d'autres récepteurs ont cependant été observés (46) : liaison au récepteur nucléaire PPARγ impliqué dans la prolifération des peroxysomes (88), au récepteur cellulaire aux androgènes, au récepteur transmembranaire des œstrogènes, au récepteur des hydrocarbures aromatiques, aux récepteurs des hormones thyroïdiennes et au récepteur GPR30 impliqué dans la prolifération cellulaire (41,89,90).

Ainsi, suite à une exposition au BPA, plusieurs mécanismes sont susceptibles d'être impliqués, ce qui pourrait expliquer l'observation d'effets pour de faibles doses et les relations dose-réponse non monotones (46).

4. Utilisations et présence dans l'environnement

4.1. Utilisations

L'intérêt croissant de l'industrie pour le BPA débute dès 1936, quand ses propriétés oestrogéniques ont suscité un intérêt pharmaceutique et sa mise en concurrence avec le diéthylstilbestrol (le principe actif du Distilbène®) pour la mise sur le marché. Ce dernier présentant des propriétés plus intéressantes pour l'époque, l'usage du BPA en tant qu'œstrogène synthétique sera finalement abandonné.

Dès 1953, la synthèse de polymères de BPA introduit la production de plastiques de type polycarbonates dans notre vie quotidienne. Le BPA y est retrouvé seul ou en association à d'autres substances chimiques. L'utilisation de résines époxy à base de BPA en tant que revêtement intérieur de boîtes de conserve débutera ensuite dès 1970.

Les polycarbonates forment des plastiques rigides, transparents mais colorables, légers, très peu coûteux et de haute performance physique. Ces propriétés sont à l'origine de leur omniprésence dans notre quotidien, dans plus de 60 secteurs différents (46).

Le BPA est une substance utilisée dans la fabrication de plastiques de type polycarbonates (afin de les rendre plus durs et transparents). Il est aussi utilisé dans la fabrication de nombreux produits ayant de multiples usages, tant dans le domaine domestique qu'industriel.

Le BPA est présent en tant que monomère dans (47) :

- Les polycarbonates (l'emballage alimentaire, les gourdes, la vaisselle, les récipients de conservation, les pare-chocs automobiles, les verres de lunettes, les CD, les papiers à impression thermique (91)…)

- Les polyesters carbonates, synthétisés par ajout de monomères (automobile, transports, portes de micro-onde, sèche-cheveux, fers à repasser, emballages médicaux) ;

- Les résines époxydes et polyacrylates (cannettes et boîtes de conserve, encres, réseaux de distribution d'eau potable, peintures, ciment dentaire (91)). Ces résines constituent la deuxième utilisation du BPA avec 191 520 tonnes de BPA utilisées par an (46) ;

- Les polysulfones retrouvés dans le domaine médical (humidificateurs, membrane de filtration pour eau potable, membranes pour hémodialyse, plateaux chirurgicaux), dans l'électroménager (cuisinières, cafetières, sèche-cheveux) et en plomberie ;

- Les polyéthérimides qui entrent dans la composition de pompes de distributeur de boisson ;

- Les plastiques recyclés (vinyle, polychlorure de vinyle, polystyrène, polycarbonate)

La production mondiale annuelle du BPA en 2006 était estimée à 3,8 millions de tonnes (92). Selon l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), en 2007, aucune entreprise française ne produisait de BPA en France.

4.2. Présence dans l'environnement

Le BPA est ubiquitaire dans l'environnement. Il a été retrouvé dans les milieux hydriques (eaux souterraines et superficielles, eaux minérale et du robinet), les sols et les poussières des habitations.

Dans les milieux hydriques, la contamination par le BPA s'effectue majoritairement par les eaux brutes municipales et industrielles des stations de traitements des eaux usées (93,94). Dans les effluents des stations d'épuration, les plus fortes concentrations, jusqu'à 370 µg.L-1, ont été retrouvées dans les effluents des usines de recyclage de papier (95). Dans les eaux superficielles les concentrations varient selon la période de l'année (96). Les eaux souterraines sont peu affectées par la contamination en BPA, la concentration maximale retrouvée ayant été de 1.9 µg.L-1 (94). Les technologies de traitement actuellement utilisées de par le monde ne permettent pas d'éliminer totalement le BPA. En effet, il est retrouvé en sortie des usines de traitement et jusque dans l'eau du robinet à des concentrations comprises variables, pouvant aller jusqu'à 317,0 ng.L-1 (97–100).

Le BPA est également présent dans l'eau embouteillée dès lors que la bouteille est en polycarbonates (98). La contribution de l'eau à l'exposition totale de l'Homme au BPA serait de 2,8% (6,101). Pour cette raison, l'OMS ne considère pas l'eau potable comme un contributeur majeur de l'exposition au BPA (65).

Dans les sols, la contamination par le BPA se fait *via* l'épandage des boues d'épuration, les concentrations en BPA retrouvées dans ces boues pouvant atteindre $3{,}2.10^{7}$ µg.kg-1.

Dans les rivières, le BPA a tendance à se concentrer dans les sédiments (94).

Dans les habitations, une étude a rapporté des concentrations moyennes en BPA de 707 ng.g-1 dans les poussières du domicile (102).

4.3. Réglementation

Depuis juin 2010 en Europe, à la suite d'une initiative française, le BPA est interdit dans les biberons, ainsi que dans les contenants alimentaires destinés aux enfants en bas âge depuis janvier 2013 (103,104). Ensuite, au 1er janvier 2015, l'interdiction du BPA s'est étendue à tous les matériaux au contact alimentaire (105). Cette interdiction stipulait l'interdiction d'importer et d'utiliser du BPA en France.

La figure 6 présente l'évolution des réglementations visant à réduire l'utilisation du BPA.

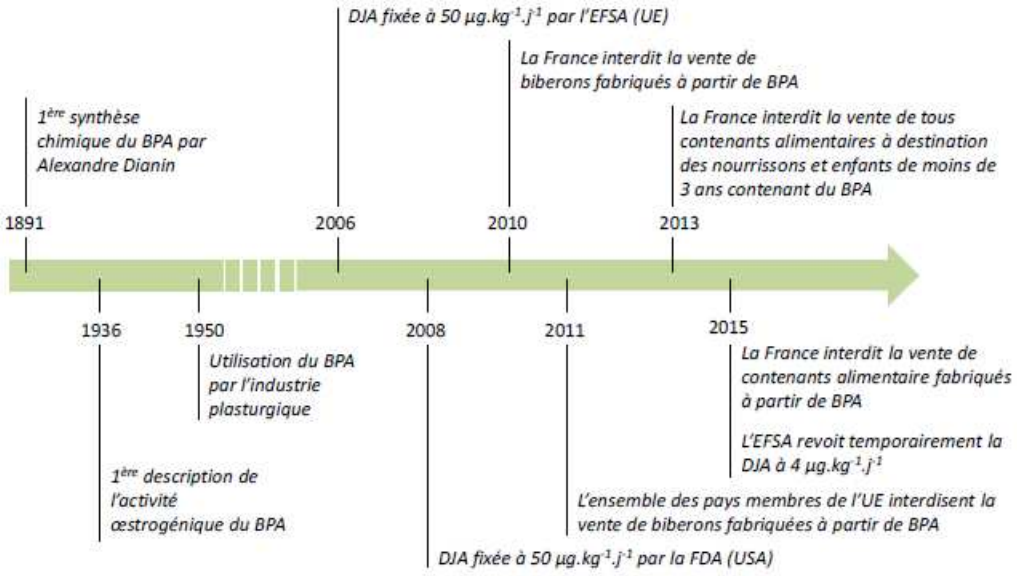


Figure 6 : Evolution des réglementations mises en place visant à réduire l'utilisation du bisphénol-A (BPA).

DJA : Dose Journalière Acceptable ; EFSA : European Food Safety Administration

Le 16 juin 2017, les propriétés PE du BPA ont été reconnues par l'European Chemicals Agency (ECHA) qui l'a considéré comme étant une substance « très préoccupante » (106).

Le 1er février 2018, une proposition de refonte de la directive européenne 98/83/CE relative à la qualité des eaux destinées à la consommation introduit pour la première fois une notion de valeurs limites pour le BPA. Ainsi, les concentrations en BPA ne devront pas excéder 0,01µg/L, dans ces eaux (107).

5. Exposition des populations

5.1. Exposition par l'alimentation

L'alimentation est considérée comme la principale voie d'exposition de la population au BPA, *via* l'ingestion d'aliments ou de boissons contaminés par du BPA.

Lors de chauffage de contenants alimentaires à base de polycarbonates ou de résine époxyde, des monomères résiduels de BPA sont relargués dans l'alimentation et les boissons par hydrolyse. Ce relargage est particulièrement observé avec les contenants usagés ou si le contenu est à un pH alcalin (108,109), à l'origine de concentrations élevées dans les aliments.

Au Japon, du BPA a été retrouvé dans les conserves à une concentration de 842 µg.kg-1 (110). Aussi, au Canada, du BPA a été retrouvé à des concentrations atteignant jusqu'à 4,5 µg.L-1 dans des cannettes contenant des boissons (111).

5.2. Exposition par les composites dentaires

Des dérivés du BPA (BPA glycidyl dimethacrylate et BPA diglycidylether) entrent dans la composition d'agents de scellement ou dans des résines composites utilisés en dentisterie (112,113). Sous l'action des estérases salivaires, du BPA est libéré de la résine vers la salive et peut-être détecté dans les trois heures qui suivent leur utilisation (114).

5.3. Exposition par la voie inhalée

La voie inhalée constitue une voie d'exposition mineure au BPA. Du fait de la courte demi-vie atmosphérique du BPA (0,2 jours) et de la taille des particules de poussières retrouvées dans les habitations, il est peu probable que le BPA soit absorbé au niveau pulmonaire (102). Les particules inhalées, piégées par le système muco-ciliaire, sont susceptibles d'être ingérées, contribuant à l'exposition par voie orale (109).

5.4. Exposition cutanée

Le BPA entrant dans la fabrication de nombreux produits de consommation courante (CD et DVD, emballages alimentaires, papiers thermiques, lunettes), et compte-tenu du passage transcutané du

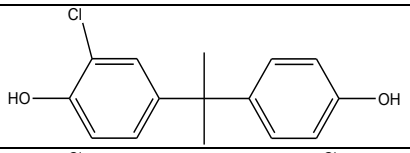
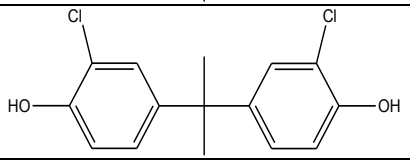
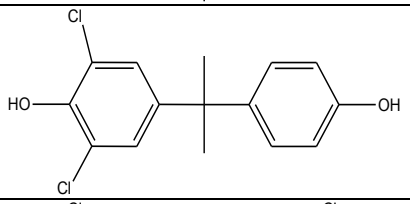
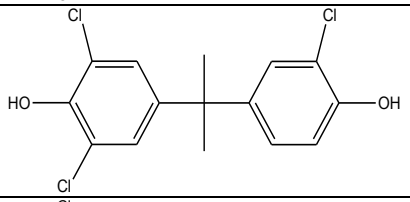
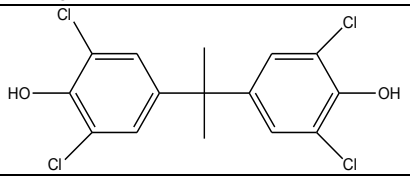
BPA, la voie cutanée est une voie d'exposition au BPA qu'il est nécessaire de prendre en considération.

B.2. Les dérivés chlorés du bisphénol-A

1. Structure et propriétés physico-chimiques

Les Clx-BPA sont des sous-produits de la chloration du BPA. Leur production est due à la forte réactivité du BPA avec le chlore (essentiellement les radicaux hypochlorite et chloré), entraînant des substitutions sur ses groupements phénoliques par substitution électrophile en position ortho (115–117). Il existe cinq Clx-BPA (118) : Le monochlorobisphénol-A (CBPA), de masse molaire 262,73 $g.mol^{-1}$, le dichlorobisphénol-A de masse molaire 297,18 $g.mol^{-1}$ (qui se présente sous deux formes isomériques : le 2,2'-dichlorobisphénol-A (2,2'-DCBPA) et le 2,6-dichlorobisphénol-A (2,6-DCBPA)), le trichlorobisphénol-A (TCBPA) de masse molaire 331,62 $g.mol^{-1}$ et le tétrachlorobisphénol-A (TTCBPA) de masse molaire 366,07 $g.mol^{-1}$. Leur structure chimique est représentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Structures chimiques des dérivés chlorés du bisphénol-A

Monochlorobisphénol-A (CBPA)	2-chloro-4-[1-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenol	
2,2'-dichlorobisphénol-A (2,2'-DCBPA)	2-chloro-4-[1-(3-chloro-4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenol	
2,6-dichlorobisphénol-A (2,6-DCBPA)	2,6-Dichloro-4-[1-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenol	
Trichlorobisphénol-A (TCBPA)	2,6-Dichloro-4-[1-(3-chloro-4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenol	
Tétrachlorobisphénol-A (TTCBPA)	2,6-Dichloro-4-[1-(3,5-dichloro-4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenol	

Les Clx-BPA, à l'exception du TTCBPA ont une origine exclusivement hydrique et trouvent leur origine dans les mécanismes de potabilisation à base de chlore de l'eau du robinet, mais aussi dans tout procédé utilisant du chlore comme c'est le cas pour le blanchiment du papier dans les usines de recyclage (95,119). Les Clx-BPA peuvent aussi se former dans l'eau de mer sous l'action du rayonnement solaire (120). Le TTCBPA est également produit par les industriels en tant que retardateur de flamme et dans une moindre mesure comme additif dans des polymères (ABS), des résines epoxy et polycarbonates, certains polystyrènes et adhésifs (46,121).

2. Toxicocinétique

Il n'existe aucune donnée de toxicocinétique *in vivo* pour les Clx-BPA.

Une seule une étude a rapporté des essais *in vitro* sur la biotransformation des Clx-BPA (122). Le métabolisme avait été suivi sur des fractions sub-cellulaires hépatiques humaines et de rats, au moyen de Clx-BPA radiomarqués au carbone 14. Une oxydation par le cytochrome P450 avait alors été rapportée. Cependant les mécanismes d'absorption, distribution, métabolisme et d'élimination des Clx-BPA restent incertains (118).

3. Mécanisme d'action perturbateur endocrinien des dérivés chlorés du bisphénol-A

Les études disponibles sont limitées aux modèles animaux et cellulaires. Elles font état d'effets oestrogéniques (123,124) ainsi que d'actions sur le métabolisme énergétique (124–127).

Concernant les effets oestrogéniques, des études menées sur des levures génétiquement modifiées pour exprimer le récepteur ERα ont rapporté des effets agonistes des Clx-BPA jusqu'à 100 fois plus élevés que celle du BPA (119,128,129). Dans l'une des études, les activités observées étaient 8, 8, 38, 20 et 3 fois plus importantes que l'activité agoniste oestrogénique du BPA, pour le CBPA, le 2,6-DCBPA, le 2,2'-DCBPA, le TCBPA et le TTCBPA respectivement (119). Dans une autre étude, CBPA, le 2,2'-DCBPA, et le TCBPA présentaient des activités oestrogéniques 12, 105, et 35 fois plus importantes que celle du BPA (128). Dans ces deux études, le 2,2'-DCBPA présentait la plus forte activité oestrogénique.

Une autre étude a montré une affinité du CBPA sur ERα 4 fois supérieure à celle du BPA. L'activité du DCBPA était quant à elle 10 fois supérieure. Les affinités du CBPA et du DCBPA étaient en revanche similaires à celles du BPA pour le récepteur ERβ (130).

4. Utilisations, présence dans l'environnement et réglementation

Les Clx-BPA ont été mis en évidence essentiellement dans les milieux hydriques : les eaux des stations d'épuration (131,132), les effluents d'usines de recyclage du papier (95,119) et les rivières (132), les sédiments (133–136), les boues d'épuration (137,138), les canalisations de distribution de l'eau potable (139) et l'eau du robinet (131,140–142). Des organismes aquatiques sont capables d'assimiler Les Clx-BPA, comme c'est le cas pour les palourdes (133).

Les Clx-BPA étaient plus souvent détectés et pour de plus fortes concentrations dans les eaux du robinet que dans les autres sources d'eau potable (140).

Le TTCBPA est le dérivé chloré du BPA dont la présence dans l'environnement est la plus étudiée de la littérature (133,134,136,138,143,144). Compte-tenu de la faible production mondiale de TTCBPA comparée au BPA, il est probable que les Clx-BPA dans l'environnement soient formés à partir de la chloration du BPA plutôt que de la déchloration du TTCBPA.

À ce jour, il n'existe aucune réglementation concernant l'usage des Clx-BPA et leur surveillance dans l'environnement.

5. Exposition des populations

Les Clx-BPA sont présents dans nos produits de consommation courante et dans notre environnement quotidien. Ainsi, dans des papiers blanchis à usage alimentaire, comme les filtres à café (145), les concentrations en Clx-BPA (CBPA et DCBPA) étaient supérieures à celles retrouvées dans les filtres à café en papier non blanchis, ce qui est cohérent avec le mécanisme de leur formation en présence de chlore dans les milieux aqueux. La voie orale, par ingestion d'eau potable ou d'aliments ayant été au contact avec de l'eau (fruits et légumes lavés) ou en ayant consommé (*via*nde provenant d'animaux ayant bu de l'eau), est donc une voie d'exposition aux Clx-BPA.

Du fait de la présence de BPA dans des produits de soins personnels et des produits d'entretien à des concentrations pouvant atteindre 100 µg/g (146), le chlore contenu dans certains de ces produits (produits ménagers à base d'eau de Javel (147), lessives avec agents de blanchiment (148), nettoyants pour lave-vaisselle (149)) ainsi que leur contact avec l'eau du robinet pourrait être à l'origine de la formation de Clx-BPA (118). Les vêtements et tissus ayant subi un blanchiment sont aussi susceptibles de relarguer des Clx-BPA (150).

De par la présence d'atomes de chlore dans leur structure, les Clx-BPA présentent une lipophilie supérieure à celle du BPA, augmentant avec le nombre d'atomes de chlore sur la molécule (151). Une

absorption par la peau et les muqueuses respiratoires supérieure à celle du BPA est ainsi attendue (118). L'accumulation dans les tissus adipeux pourrait aussi être envisagée, mais peu d'éléments sont disponibles (118).

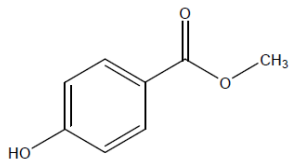
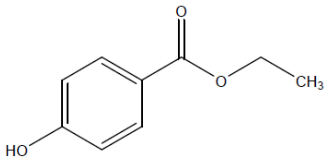
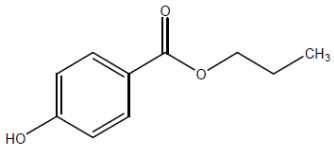
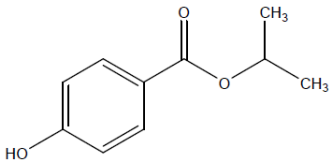
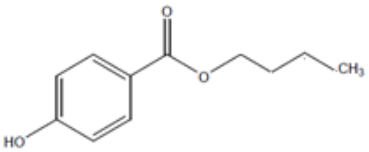
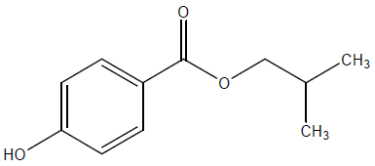
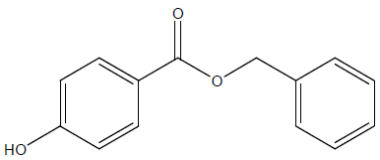
Les Clx-BPA ont ainsi été retrouvés dans des matrices biologiques humaines, comme l'urine (152), le tissu adipeux (153), le placenta (154–156), le lait maternel (83,157,158), le colostrum (84), le plasma (159), le sérum (74) et les urines (74,152,160–163). Dans une étude menée sur 226 chypriotes, les concentrations urinaires en CBPA étaient accrues chez les individus utilisant des produits à base de chlore de façon répétée (163).

B.3. Les parabènes

1. Structure et propriétés physico-chimiques

Les PB sont des composés estérifiés dérivés de l'acide para-hydroxybenzoïque (ou acide 4-hydroxybenzoïque). Ils sont produits par condensation de cet acide avec un alcool en présence d'un catalyseur, le PB obtenu dépendant de la chaîne carbonée de l'alcool utilisé pour la synthèse. Leur structure chimique est représentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Structure chimique des principaux parabènes

		
4-hydroxybenzoate de méthyle (N°CAS 99-76-3)	4-hydroxybenzoate d'éthyle (N°CAS 120-47-8)	4-hydroxylbenzoate de propyle (N°CAS 94-13-3)
		
4-hydroxybenzoate d'isopropyle (N°CAS 4191-73-3)	4-hydroxybenzoate de butyle (N°CAS 94-26-8)	4-hydroxybenzoate d'isobutyle (N°CAS 4247-02-03)
		
	4-hydroxybenzoate de benzyle (N°CAS 94-18-8)	

Parmi ces PB, méthyle, éthyle, propyle et butylparabène sont les plus utilisés. Leurs caractéristiques physico-chimiques sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques physico-chimiques du méthyle, de l'éthyle, du propyle et du butylparabène. Adapté de (164)

Nom/synonymes	Masse molaire (g/mol)	Solubilité dans l'eau à 25°C (mg/L)	Coefficient de partage n-octanol/eau (Log Kow)	pKa	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)
Méthyl parabène/4-hydroxybenzoate de méthyle/para-hydroxybenzoate de méthyle	152,15	2500	1,96	8,17	131	275
Éthyl parabène/4-hydroxybenzoate d'éthyle/para-hydroxybenzoate d'éthyle	254,38	885	2,47	8,22	117	297,5
Propyl parabène/4-hydroxybenzoate de propyle/para-hydroxybenzoate de propyle	180,21	500	3,04	8,35	97	285,14
Butyl parabène/4-hydroxybenzoate de butyle/para-hydroxybenzoate de butyle	194,23	207	3,57	8,37	68,5	300,26

À température ambiante, méthyle, éthyle, propyle et butylparabène se présentent sous la forme cristaux incolores ou blancs, ou d'une poudre blanche. Les formes physiques de l'isopropyl, de l'isobutyl et du benzylparabène ne sont pas documentées. Méthyle et éthylparabène sont dits « à chaîne courte », tandis que propyle et butylparabène sont dits « à chaîne longue ». Plus la chaîne alkyle du PB est longue, plus sa solubilité dans l'eau est faible, passant de 2500 mg/L pour le méthylparabène à 207 mg/L pour le butylparabène. À l'inverse, son Log Kow augmente de 1,96 à 3,57 pour le méthylparabène et le butylparabène respectivement.

2. Toxicocinétique

À ce jour, la toxicocinétique des PB reste mal connue chez l'Homme. Des données animales existent mais l'extrapolation des données animales vers l'Homme n'est pas recommandée et appelle toujours à la prudence. C'est pour cela que nous nous concentrerons sur les données existantes chez l'Homme à chaque fois que ces données existent.

2.1. Absorption et distribution

2.1.1 Voie orale

Lors d'une administration par voie orale, les PB sont rapidement et totalement absorbés par le tractus gastro-intestinal (165–167). La co-administration d'alcool faciliterait l'absorption en inhibant l'activité des estérases intestinales, dont l'affinité avec les PB est d'autant plus importante que la chaîne aliphatique de l'ester est courte (168).

Une étude menée chez le rat, dans laquelle méthyle, propyle et butylparabène marqués au carbone 14 ont été administrés *per os* (100 mg/kg), a rapporté que la biodisponibilité des PB était importante, suivant l'ordre méthylparabène>propylparabène>butylparabène sans en préciser la valeur (169). La littérature ne fait pas état de la biodisponibilité des PB *per os* chez l'Homme, les rapports d'experts se basant sur des extrapolations de données animales (8,64).

Suite à une administration orale, l'éthyle et le butylparabène ont été retrouvés dans le liquide amniotique à des concentrations jusqu'à 10 fois supérieures aux concentrations plasmatiques chez la rate gestante (170).

2.1.2 Voie cutanée

Les PB sont facilement absorbés par la peau, mais partiellement hydrolysés en acide para-hydroxybenzoïque par des estérases cutanées, les carboxyestérases hCE1 et hCE2 (166). Ils sont rapidement absorbés (171), leur passage cutané étant d'autant plus important que la chaîne carbonée qui compose l'ester est courte. Lors d'une application cutanée, 85 ± 15% du méthylparabène et 81 ± 11 % du butylparabène sont absorbés et respectivement 35 % et 33 % sont métabolisés en acide para-hydroxybenzoïque avant de passer dans la circulation générale. Dans le tissu adipeux sous-cutané, hCE1 est la carboxyestérase la plus représentée, avec une activité préférentielle sur le méthylparabène, cette activité diminuant avec l'allongement de la chaîne carbonée qui compose l'ester (méthyle > éthyle > propyle > butyle). A l'inverse, l'activité de hCE2 augmente quand cette chaîne s'allonge (butyle > propyle > éthyle > méthyle) (64).

Une heure après une application cutanée, le butylparabène est détecté dans le sérum. Un pic urinaire est observé entre 8 et 12h après l'application, majoritairement sous forme glucuroconjuguée (8).

Les PB peuvent s'accumuler au niveau du *stratum corneum* dans le cas d'applications quotidiennes, comme cela a été démontré dans le cas du méthylparabène sur des volontaires sains ayant reçu deux

applications par jour pendant 4 semaines d'une formulation contenant du méthylparabène à 0,15 %. Douze heures après la première application, la concentration était de 10 pmol.cm^{-2} ; elle était de 120 pmol.cm^{-2} au bout de 4 semaines (172). De plus, lorsque plusieurs PB sont associés, le passage cutané est réduit, ce qui facilite leur accumulation dans l'épiderme ou le derme (8).

L'utilisation conjointe d'alcool dans les formulations de produits contenant des PB facilite leur pénétration cutanée et donne lieu à des réactions de transestérification, à l'origine de la formation d'autres PB (168).

Dans une étude publiée en 2007 menée sur 26 hommes volontaires sains ayant reçu quotidiennement une application de crème contenant du butylparabène à 2% (m/m) (en moyenne 800mg par jour), le butylparabène était détecté dans le sérum dès 1 heure suivant l'application. Le pic plasmatique était atteint au bout de 3 heures (concentration moyenne : 135 µg/L). Le pic de concentrations urinaires était atteint en 8 à 12 heures et 2,6 mg étaient en moyenne recueillis au bout de 24 heures. La majorité du butylparabène recueilli dans les urines était présent sous sa forme glucuroconjuguée et seulement 2,1 % étaient sous forme non-conjuguée (171). Après une application cutanée de PB, seule une faible fraction se retrouve donc sous forme non conjuguée dans les urines.

2.2. Métabolisme

Chez l'Homme, le métabolisme des PB est mal connu et beaucoup d'études sont anciennes. Des données animales existent. Le métabolisme des PB est différent suivant la voie d'exposition (orale *versus* cutanée) du fait de la présence des estérases cutanées (64,173). La métabolisation des PB est rapide et presque totale par voie orale.

Dans des conditions *in vivo*, l'hydrolyse des PB en acide para-hydroxybenzoïque (PHBA) a été observée en quelques minutes sous l'action des carboxyestérases hépatiques (173). L'acide para-hydroxybenzoïque est un métabolite commun à tous les PB (166,167,173,174).

Dans les études chez l'animal (rat, chien, chat et lapin), la formation de PHBA est toujours observée (8). Le PHBA peut ensuite se retrouver conjugué avec la glycine pour former l'acide hydroxyhippurique (PHHA). Le PHBA peut aussi se conjuguer à l'acide glucuronique ou au sulfate pour former des métabolites glucuro et sulfo conjugués (8).

Ces mécanismes seraient aussi retrouvés chez l'Homme, sans qu'il soit possible de déterminer les proportions de chacun des métabolites produits (8).

Des études menées chez l'Homme et apportant des précisions supplémentaires sont présentées dans la partie suivante (2.3. Elimination).

2.3. Elimination

Il n'y a pas d'élimination fécale des PB (165). Les PB seraient éliminés majoritairement sous forme glucuro et sulfo conjuguée dans les urines (166,167). Le composé parent non-conjugué a été retrouvé dans les urines à hauteur de 2,1% de la dose ingérée (166). Cependant la fraction des PB éliminée dans l'urine sous leur forme estérifiée (non conjuguée ou conjuguée) par rapport à la fraction éliminée sous forme d'acide para-hydroxybenzoïque (PHBA) reste mal connue (167).

Dans une étude ancienne (175), après une prise per os de 1g/Kg de PB, 21% de la dose avait été excrétée sous forme PHBA et 33% des PB étaient glucuroconjugués. La présence de sulfoconjugués et l'association du PBBA avec la glycine avait aussi été observée.

Dans une autre étude de la même époque (176), chez un patient ayant reçu 2g de propylparabène pendant 5 jours, les auteurs avaient pu constater que 17,4% de la dose ingérée avaient été excrétés dans les urines sous forme d'acide para-hydroxybenzoïque (PHBA), dont 3,7% étaient associés à la glycine pour former l'acide para-hydroxyhippurique (PHHA). 55% de la dose était retrouvée sous forme sulfoconjuguée et le propylparabène non conjugué n'avait pas été retrouvé dans les urines. Les auteurs avaient alors émis l'hypothèse d'une ouverture du cycle phénolique du PB durant les processus de métabolisation. Cette hypothèse n'a pas été validée lors d'études ultérieures, mais d'autres métabolites des PB ont été identifiés par la suite.

Ainsi, dans le but d'améliorer les connaissances du métabolisme et de l'élimination des PB chez l'Homme, un essai allemand a été mené (177). Trois volontaires sains, deux hommes et une femme, ont ingéré séparément des composés deutérés (méthylparabène-d4, iso-butylparabène-d4 et butylparabène-d4). Le choix des composés deutérés permettait de les distinguer des PB endogènes potentiellement déjà présents dans les organismes des participants. Après recueil de multiples spots urinaires sur 48h, les auteurs ont pu récupérer, tous métabolites confondus, 84,4%, 86,0% et 80,8% des doses ingérées pour le méthyle, l'iso-butyle et le butylparabène respectivement.

Le métabolite principal était l'acide para-hydroxyhippurique (de 57,2 à 63,8% de la dose ingérée), métabolite commun à tous les PB étudiés. L'autre métabolite commun, l'acide para-hydroxybenzoïque, était minoritaire (de 3,0 à 7,2% de la dose ingérée).

Dix-sept pour cent de la dose ingérée en méthylparabène-d4 était excrétée dans les urines sous formes non-conjuguée et conjuguées, dont 30,4% et 63,4% étaient respectivement sous forme glucuroconjuguée et sulfoconjuguée. L'iso-butylparabène était excrété sous formes non-conjuguée et conjuguées à hauteur de 6,8% de la dose ingérée (dont 89,2% et 12,2% sous forme glucuroconjuguée et sulfoconjuguée respectivement) et le butylparabène à 5,6% (87,2% et 13,5% de glucuroconjugués et sulfoconjugués respectivement). D'autres métabolites spécifiques ont été identifiés, dont le 2-hydroxy-iso-butylparabène pour l'iso-butylparabène et le 3-hydroxy-iso-butylparabène pour le butylparabène. Moins de 1% des métabolites étaient des métabolites hydroxylés sur le cycle aromatique.

Cette étude, bien que réalisée sur un très petit échantillon (n = 3, 1 femme et 2 hommes), avait pu mettre en lumière la complexité du métabolisme de certains PB chez l'Homme, ainsi que la diversité des métabolites générés et excrétés, dont la majorité en terme d'abondance sont des métabolites non-spécifiques, car communs à plusieurs PB. En raison du faible nombre de sujets dans cette étude, d'autres études devront être menées pour confirmer ces observations.

Un schéma métabolique indicatif des PB chez l'animal est présenté à la figure 7.

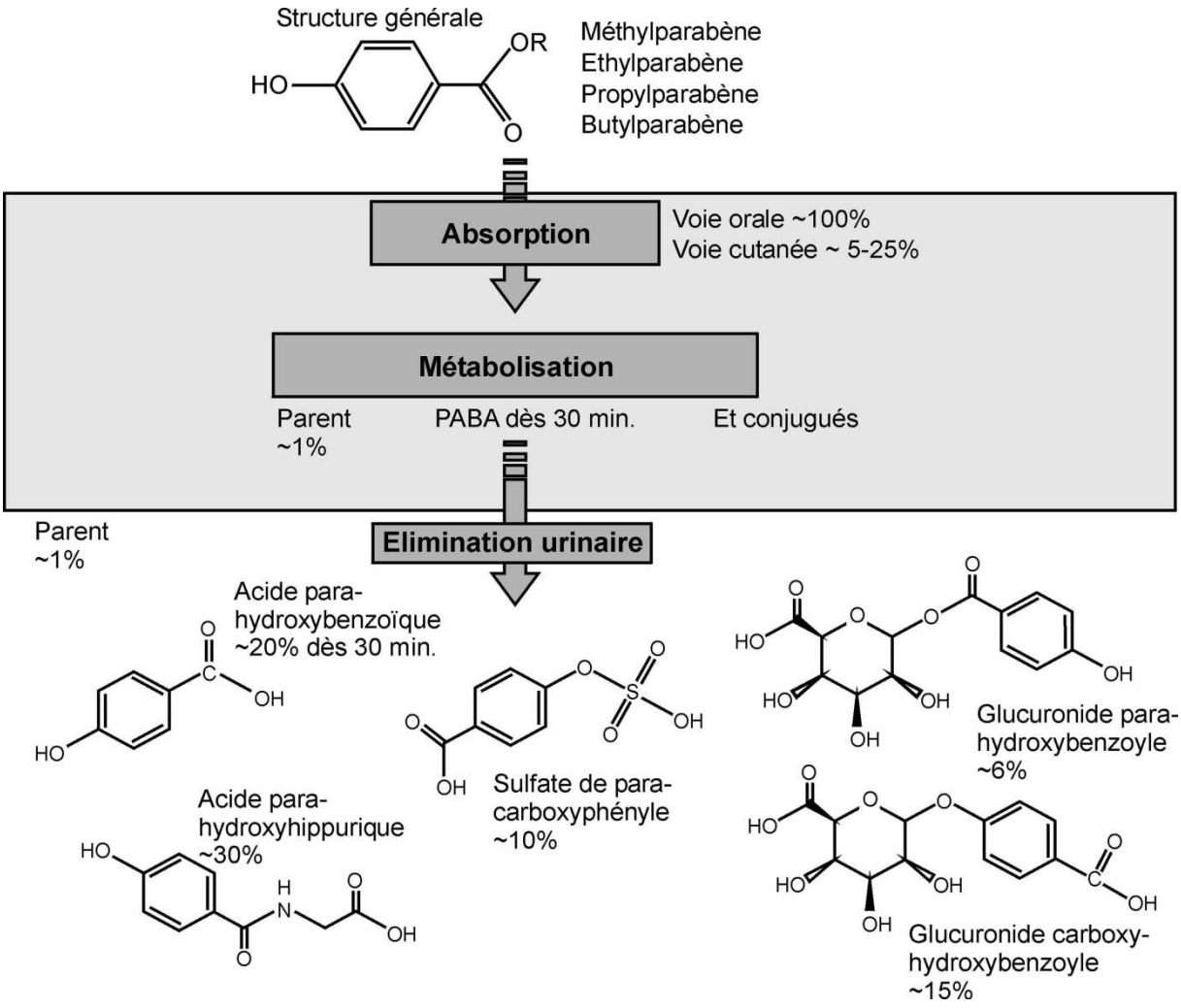


Figure 7 : Schéma métabolique indicatif des parabènes, données sur animaux de laboratoire (d'après (8))

3. Mécanisme d'action perturbateur endocrinien des parabènes

Le mécanisme d'action principal des PB est oestrogénique. Leur action sur l'expression du génome implique une liaison sur les récepteurs intranucléaires aux œstrogènes ERα et Erβ ; cette capacité des PB à se lier à ces récepteurs a été démontrée dans des études *in vitro* sur cultures de levures et de lignées cellulaires humaines MCF-7 (178–180). La capacité respective du méthyle, éthyle, propyle et butylparabène à se lier aux récepteurs ERα et Erβ par rapport au 17β-œstradiol, leur ligand naturel, a été évaluée comme étant 2500000, 150000, 30000 et 10000 inférieure, l'activité oestrogénique des PB augmentant avec l'allongement de la chaîne aliphatique de l'ester (8,178). Cette activité en deçà de celle du 17β-œstradiol est à l'origine de l'appellation d'« œstrogènes faibles » dont les PB font état dans la littérature.

Dans une étude menée sur des cellules utérines de rats, les auteurs ont mis en évidence que la liaison du butylparabène aux récepteurs oestrogéniques était compétitive. Cependant, les concentrations requises pour obtenir 50% de compétition avec de l'œstradiol radiomarqué étaient environ entre 100 et 10000 fois supérieures comparativement à d'autres xénobiotiques comme le 4-nonylphénol et le diéthylstilbestrol (Distilbène®) respectivement (178).

Le méthyle, l'éthyle, le propyle et le butylparabène ont aussi montré une très faible activité anti-androgénique *in vitro* (8).

Dans les études *in vivo* les effets oestrogéniques des PB ont été observés *via* leur pouvoir utérotrophique. La majorité des études ont observé qu'ils augmentaient le poids de l'utérus chez l'animal (166), avec un effet plus marqué chez le rat et la souris immature par rapport aux animaux ayant subi une ovariectomie (181).

En complément des actions oestrogéniques directes rapportées dans la littérature, une étude a observé que les sulfotransférases des kératinocytes humains et des hépatocytes étaient inhibées par les PB, la capacité d'inhibition s'accroissant avec l'allongement de la chaîne aliphatique. Cette inhibition avait pour conséquence une augmentation de la disponibilité de l'œstradiol. Cette observation est en accord avec une action oestrogénique indirecte des PB (182).

Les cibles moléculaires relatives à l'effet perturbateur endocrinien des PB sont présentées à la figure 8.

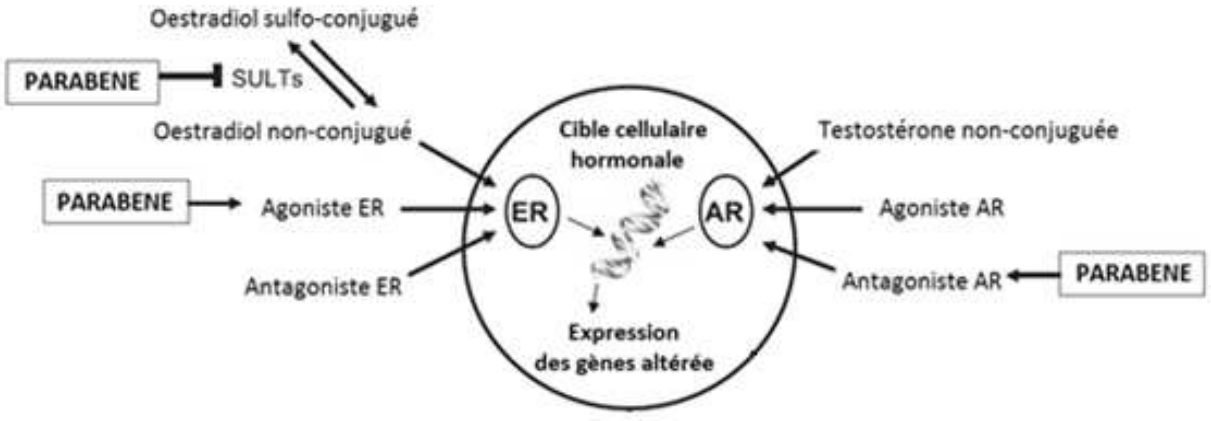


Figure 8 : Cibles moléculaires relatives à l'effet perturbateur endocrinien des parabènes (adapté de (166)). AR : récepteurs aux androgènes ; ER : récepteurs aux œstrogènes ; SULTs : enzymes sulfotransférases.

4. Utilisation et présence dans l'environnement

4.1. Utilisation

Les PB présentent des propriétés antifongiques et antibactériennes, avec pour conséquence une très large utilisation en tant que conservateurs dans les produits cosmétiques, les médicaments et les aliments depuis les années 1920.

Les activités antifongiques et antibactériennes sont augmentées en fonction de l'allongement de la chaîne aliphatique carbonée, l'activité la plus faible étant celle du méthylparabène et la plus élevée celle du butylparabène (178). Leur association a pour conséquence une synergie de leurs effets antifongiques et antibactériens (183).

Cette puissante activité antimicrobienne à large spectre est associée à d'autres propriétés qui en font un additif de choix pour les industriels (165) : des propriétés organoleptiques satisfaisantes (pas de goût, ni d'odeur), un faible coût de production, une grande stabilité thermique et sur une gamme de pH comprise entre 4,5 et 7,5, une solubilité compatible avec leurs utilisations et une toxicité réputée faible.

4.1.1. Dans l'alimentation

A l'état naturel certains PB comme le méthylparabène sont susceptibles d'être retrouvés pour de faibles concentrations dans des fruits (mûre, fraise, cassis, vanille (184)), des légumes (carotte, oignon), des céréales (orge) et la gelée royale (8).

Lorsqu'ils sont utilisés en tant qu'additifs alimentaires, ils sont identifiables sur les emballages par la dénomination suivante, conformément à la directive européenne 95/2/CE du 20 février 1955 :

- Méthylparabène ou 4-hydroxybenzoate de méthyle : E 218 et son sel sodique : E219 ;

- Éthylparabène ou 4-hydroxybenzoate d'éthyle : E214 et son sel de sodique : E 215 ;

- n-Propylparabène ou 4-hydroxybenzoate de propyle : E216 et son sel sodique : E217.

Les PB les plus utilisés dans l'alimentation sont le méthyle et l'éthylparabène (185).

4.1.2. Dans les cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle

Les cosmétiques constituent le principal secteur d'utilisation des PB à l'échelle mondiale. Ils sont retrouvés dans les formes liquides et semi-liquides comme le maquillage, les démaquillants, les crèmes et lotions, les shampooings, les après-shampooings, les déodorants, les crèmes solaires (165).

Ainsi en 2009, sur 215 cosmétiques testés en Espagne, les PB étaient présents dans 99% des crèmes et des lotions et 77% des démaquillants (186). Aux États-Unis, en 2013, sur 170 produits testés, 52% contenaient du méthyle et du propylparabène et 25% de l'éthyle et du butylparabène (187).

Concernant la France, dans un rapport de l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS) publié en 2014 dans le cadre de la sélection des substances pertinentes à surveiller dans les milieux aquatiques pour le second cycle de la DCE, les PB étaient estimés présents dans plus de 80% des produits d'hygiène et de soins corporels en France (shampooings, gels nettoyants, crèmes hydratantes, mousses à raser). Le méthylparabène et le propylparabène sont les PB les plus utilisés dans les cosmétiques (188).

D'une manière générale, l'utilisation des PB dans les cosmétiques tend à diminuer en France du fait des récentes investigations sur leur potentiel de perturbateur endocrinien (189).

4.1.3. Dans les produits pharmaceutiques

Les PB sont utilisés en tant que conservateurs dans une large gamme de médicaments, seuls, en mélanges ou en association avec d'autres conservateurs dans le but d'éviter la prolifération microbienne potentiellement responsable d'une dégradation des principes actifs (173). Les produits pharmaceutiques à risque de développement microbien sont des formes liquide ou semi-liquides contenant des phases aqueuses : solutions, suspensions, émulsions prises par voie orale, solutions pour usage externe (crèmes), les préparations à usage répété (collyres en flacons multidoses). Les concentrations efficaces utilisées dans les formes orales sont comprises entre 0,01 et 0,1 % en fonction du type de PB (8).

En 2011, L'ex-agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), aujourd'hui agence nationale de la sécurité du médicament (ANSM), a identifié 400 médicaments contenant des PB, dont 306 contenaient du propylparabène, mais n'a pas publié de liste des spécialités pharmaceutiques concernées (190).

4.1.4. Autres secteurs d'utilisation

En plus des trois principaux secteurs d'activité précédemment cités, les PB sont aussi utilisés dans certains vernis, adhésifs, cirages et colles, dans le tabac (en tant que conservateurs), dans certaines lessives (191) et dans l'alimentation animale.

4.2. Présence dans l'environnement

Dans une revue internationale de la littérature, il est apparu que le méthyle et propylparabène ont été les plus abondamment retrouvés dans les eaux usées brutes, à des concentrations pouvant aller respectivement jusqu'à 30000 ng/L et 20000 ng/L. Les autres PB (éthyle, iso-propyle, butyle, iso-butyle et benzylparabène) ont été retrouvés pour des concentrations allant de quelques ng/L à quelques centaines de ng/L (164).

En 2012, méthyle, éthyle et propylparabène ont été retrouvés dans près de 100% des eaux de surface analysées en France métropolitaine et dans les DOM (192).

La contamination des milieux aquatiques tiendrait essentiellement son origine dans les rejets environnementaux humains *via* les eaux usées provenant du rinçage cutané des cosmétiques et produits d'hygiène corporelle contenant des PB et par contact direct avec l'eau d'une peau imprégnée de produits dits « sans rinçage » (193), et ce malgré l'efficacité des traitements des stations d'épuration généralement supérieure à 90%. Les rejets urinaires humains et l'emploi de produits d'entretien qui se retrouvent par la suite dans les eaux usées contribuent à cette contamination des milieux aquatiques (194).

Concernant les eaux de boissons, il existe peu d'études sur le sujet, les quelques études existantes portant sur de petits échantillons. Néanmoins, dans une étude menée en 2012 en Espagne, sur 11 échantillons d'eau minérale et 8 échantillons d'eau du robinet, les quatre PB avaient été retrouvés dans l'eau minérale et seul l'éthylparabène n'avait pas été retrouvé dans l'eau du robinet (195). Les concentrations moyennes retrouvées dans l'eau minérale étaient supérieures à celles retrouvées dans l'eau du robinet, à savoir respectivement 40 ng/L et 12 ng/L pour le méthylparabène, 2 ng/L et non détecté pour l'éthylparabène, 23 ng/L et 9 ng/L pour le propylparabène et 36 ng/L et 28 ng/L pour le butylparabène. Méthyle et propylparabène étaient les plus détectés, dans 100% des eaux minérales analysées et respectivement 75% et 63% des eaux du robinet. D'autres études, menées en Allemagne et en Espagne sur l'eau du robinet n'ont quantifié que le méthylparabène (moyenne : 17 et 40 ng/L) (196,197), tandis qu'une étude menée en Californie en 2001-2002 n'en avait pas retrouvé (198).

4.3. Réglementation

Conformément au règlement 1907/2006 relatif à la directive REACH, le méthyle, l'éthyle et le propylparabène ne figurent pas sur la liste des substances extrêmement préoccupantes, ni sur la liste des substances nécessitant une autorisation, ni sur la liste des restrictions.

L'utilisation des PB demeure donc autorisée dans l'Union Européenne, la concentration en méthylparabène ou éthylparabène dans les produits cosmétiques ne devant alors pas excéder 0,4% (m/m) par PB et 0,8% (m/m) pour la totalité des PB présents dans un même produit (Directive 76/768/EEC concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques).

Depuis le 16 avril 2015, cette concentration totale tolérée est abaissée à 0,18% dès lors que le mélange contient du propylparabène ou du butylparabène. Ces derniers sont d'ailleurs interdits dans les produits dits « sans rinçage » destinés à être utilisés sur les enfants de moins de 3 ans. Isopropyle, isobutyle et phénylparabène sont interdits dans les cosmétiques depuis le 9 avril 2014.

Concernant leur utilisation en tant qu'additifs alimentaires, seuls le méthyle, l'éthylparabène et leurs sels sodiques (respectivement E218, E214, E219 et E215) sont autorisés en Union Européenne, le propylparabène et son sel sodique (respectivement E216 et E217) étant interdits depuis 2006 en raison de données animales peu concluantes.

Dans un usage pharmaceutique, les PB restent utilisables à ce jour avec mention de leur présence dans les données réglementaires et sur le produit car ils demeurent des excipients à effets notoires du fait de leur potentiel allergène. Cependant, depuis 2013, l'Académie nationale de Pharmacie recommande de favoriser la présentation de médicaments pédiatriques liquides sous forme unidose, stériles et prêtes à l'emploi et d'évaluer la balance bénéfique/risque de l'utilisation de PB chez les femmes enceintes au cas par cas (199).

D'un point de vue environnemental, bien qu'il n'existe à l'heure actuelle ni norme de qualité environnementale, ni valeur guide environnementale, méthyle, éthyle et propylparabène font désormais partie des substances à surveiller dans l'ensemble des eaux de surface de France (plans d'eau, cours d'eau et eaux littorales) depuis le 7 août 2015 (185).

5. Exposition des populations

L'exposition aux PB provient principalement des cosmétiques qui représentent les deux tiers de l'exposition d'un individu, tandis que le dernier tiers provient des produits pharmaceutiques, les apports par l'alimentation étant estimés à 1% (173).

La population est ainsi largement exposée, ce qui fait des PB des micropolluants ubiquitaires. En effet, dans une étude menée en Allemagne sur 660 prélèvements d'urines de 24 heures recueillies entre 1995 et 2012 (200), le méthyle, l'éthyle et le propylparabène étaient détectés respectivement dans 99%, 79% et 81% des prélèvements, hommes et femmes confondus. Suivait le butylparabène, détecté dans 40% des prélèvements et enfin l'iso-butyle, l'iso-propyle, et le benzylparabène, respectivement détectés à hauteur de 24%, 4% et 1% des cas. Les auteurs avaient pu observer que l'ensemble de ces niveaux d'imprégnation de la population aux PB était demeuré stable sur la période de l'étude, à l'exception du méthylparabène, dont l'augmentation avait été significative entre 1995 et 2012.

Dans cette étude, les femmes avaient des concentrations urinaires supérieures à celles des hommes, et les concentrations en méthylparabène et propylparabène, de même qu'en iso-butyle et butylparabène, étaient significativement corrélées (respectivement r = 0,795 et r = 0.758).

Dans une autre étude datant en 2011 et menée sur 60 danois en bonne santé de 18 à 26 ans la présence de méthyle, éthyle, propyle, butyle et benzylparabène a été constatée dans respectivement 98, 80, 98, 83 et 7% des urines collectées. Les PB les plus présents dans le sérum et le liquide séminal étaient le méthyle et le propylparabène avec des valeurs médianes de 1,53 et 0,32 ng/mL pour le sérum et 0,99 et 0,68 ng/mL dans le liquide séminal (201).

CHAPITRE II : LES ENJEUX D'UNE EXPOSITION *IN UTERO* À DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

A. Estimer l'exposition

1. estimation de l'exposition

L'étude de l'exposition (exposure assessment ou exposure science en anglais) est appelée expologie. Il s'agit d'une science centrée sur l'optimisation des méthodes d'estimation de l'exposition ayant pour but de permettre la détection de risques sanitaires qui découlent des expositions à des facteurs environnementaux, ces derniers pouvant être de nature physique, chimique et biologique (202). Pour cela, l'expologie mobilise des méthodes d'évaluation de l'exposition pouvant être directes (mesure de biomarqueurs à l'échelle d'une population (biomonitoring) et monitoring individuel) et indirectes (monitoring de l'environnement et questionnaires), détaillées dans la figure 9.

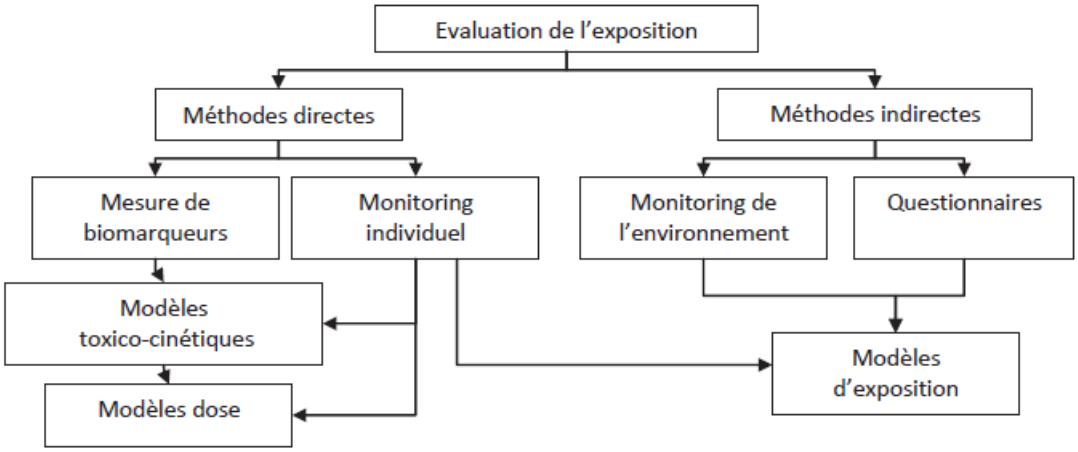


Figure 9 : Les approches pour l'évaluation de l'exposition humaine (expologie)

Dans la pratique, l'expologie rend généralement compte de l'exposition ponctuelle d'une population à quelques substances.

1.1. Mesure de biomarqueurs ou Biomonitoring

Le biomonitoring est la mesure analytique de biomarqueurs (ex : produits chimiques environnementaux ou leur métabolites) dans un fluide ou un tissu biologique humain facilement accessible (ex : urine, sang, cheveu) (203). Lorsqu'il est axé sur la mesure totale de l'exposition

résultant de toutes les sources et voies d'absorption pertinentes, il autorise une évaluation de l'exposition quand les sources d'exposition sont inconnues ou ambiguës (204). C'est particulièrement le cas pour les produits chimiques présents dans l'alimentation ou utilisés dans une large gamme de produits du quotidien, incluant les emballages alimentaires, et responsables d'une exposition humaine généralisée. Le terme de biomonitoring est employé lorsque la mesure de biomarqueurs s'étend à l'échelle d'une population.

Les critères d'un biomonitoring humain de qualité et utilisable sont (205) :

- l'emploi de matrices biologiques appropriées ;

- le choix de biomarqueurs adaptés ;

- l'emploi de méthodes analytiques validées et appropriées ;

- l'existence de valeurs de référence permettant l'interprétation des résultats.

1.1.1. Choix des matrices biologiques

La matrice devra être choisie en fonction des propriétés toxicocinétiques de l'analyte à doser (ex : élimination urinaire, courte demi-vie plasmatique), de la voie d'exposition et de la population étudiée. Elle doit être facilement accessible en routine ; son prélèvement ne doit pas provoquer d'inconfort inacceptable ou présenter un risque pour la santé de l'individu ; récupérée en quantité suffisante (plus le volume est important, plus la sensibilité des analyses pourra être élevée) (205–207).

Le sang et l'urine sont les matrices biologiques les plus utilisées. Le sang serait la matrice de choix pour mesure l'exposition à des polluants organiques persistants. Les polluants organiques non persistants, retrouvés pour de faibles concentrations dans le sang car fortement métabolisés, sont davantage quantifiés dans les urines (cas du BPA). Dans les urines, la mesure conjointe des métabolites et du composé parent (non métabolisé) est essentielle, car certains métabolites sont communs à plusieurs composés parents (cas des PB et de l'acide para-hydroxybenzoïque) (206,208).

Les échantillons biologiques doivent être prélevés, acheminés au laboratoire et stockés avec pour objectif d'éviter toute contamination par le milieu extérieur et éviter la dégradation ou le métabolisme *in vitro* des biomarqueurs (206).

1.1.2. Biomarqueurs

D'après l'OMS, un biomarqueur est défini comme étant « toute substance, structure ou processus pouvant être mesuré dans le corps humain, ou les matrices biologiques, susceptible d'influencer ou de prédire l'incidence ou l'apparition d'une maladie » (209)**.**

Trois types de biomarqueurs ont été définis :

- le biomarqueur d'exposition. Il s'agit d'une substance exogène, d'un métabolite primaire ou de la réponse à une interaction entre un agent xénobiotique et une molécule ou cellule-cible mesurée dans un compartiment de l'organisme. Il permet d'affiner l'estimation de l'exposition par la mesure de composés chimiques environnementaux dans les liquides biologiques humains.

- le biomarqueur d'effet. Il est défini par une altération biochimique, physiologique, comportementale ou autre, mesurable dans un organisme qui, selon son ampleur, peut être reconnue comme associée à une atteinte, de l'état de santé (confirmée ou possible), ou à une maladie.

- le biomarqueur de sensibilité. C'est un indicateur de la capacité innée ou acquise d'un organisme à répondre à l'exposition à un composé xénobiotique spécifique.

1.1.3. Méthodes analytiques

Le biomonitoring est une méthode d'expologie chronique reconnue, dont les résultats peuvent entraîner la mise en place de mesures à l'échelle individuelle ou d'une population. Les résultats analytiques doivent donc être fiables.

Une méthode d'analyse est composée de 3 phases : pré-analytique (prélèvement et préparation de l'échantillon), analytique (analyse instrumentale de l'échantillon préparé) et post-analytique (évaluation et interprétation des résultats) (205). L'emploi de procédures standardisées est fortement recommandé pour minimiser l'incertitude et l'imprécision des résultats.

La qualité de la phase pré-analytique est garantie par de bonnes conditions de prélèvement et d'acheminement au laboratoire. La qualité de la phase analytique est évaluée par des contrôles de qualité internes (surveillance de la précision et de l'exactitude des analyses, préparé au laboratoire ou acheté et de concentration connue) et externe (comparaison entre laboratoires, de concentration inconnue).

La sensibilité analytique dépend des techniques d'analyse utilisées : LC-MS/MS (Chromatographie Liquide couplée à un Spectromètre de Masse en tandem), GC-MS et GC-MS/MS (Chromatographie Gazeuse couplée à un Spectromètre de Masse simple ou en tandem), techniques immuno-

enzymatiques (ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbentAssay) ou immunologiques (RIA : Radio ImmunoAssay). Le recours à la détection par spectrométrie de masse (LC-MS/MS, GC-MS et GC-MS/MS) donne lieu à des méthodes analytiques plus sensibles et plus spécifiques.

1.1.4. Valeurs de référence

Les outils pour aider à l'interprétation des données de biomonitoring dans un contexte de risque pour la santé sont peu nombreux. Les valeurs de références peuvent aider à déterminer la marge de toxicité d'un xénobiotique, et à choisir d'évaluer ou d'intervenir sur un xénobiotique plutôt qu'un autre. Elles se fondent sur les données rapportées relatives à la toxicité potentielle chez l'Homme et les concentrations en xénobiotiques, dans l'environnement ou les matrices biologiques, en lien avec ces effets.

1.1.5. Utilisations et limites du biomonitoring

Comme nous venons de le voir, en santé environnementale, les utilisations du biomonitoring sont multiples. Ainsi, les résultats peuvent servir à estimer l'exposition ou à rechercher un lien entre exposition aux PE (comme variable explicative) et effets sur la santé (comme variable à expliquer) ou entre exposition à une intervention visant la réduction de l'exposition (comme variable explicative) et exposition aux PE (comme variable à expliquer).

Cependant cette méthode d'expologie présente des limites (206,210) :

- les tranches d'âges extrêmes de la population sont peu impliquées ;

- le faible volume de certains prélèvements, comme le sang. Un faible volume pourra entraîner une augmentation de la limite de détection et donc des taux de détection plus faibles ;

- concernant les polluants organiques non persistants, les données obtenues ne sont pas le reflet d'une exposition chronique car ces composés ont une demi-vie plasmatique courte. L'utilisation conjointe de questionnaires s'avèrera alors utile pour rapporter l'heure du prélèvement, l'heure du dernier repas et l'heure de la miction précédente (dans le cas d'un prélèvement urinaire).

1.2. Questionnaires

Les questionnaires sont complémentaires d'autres méthodes d'expologie que sont le monitoring de l'environnement et la mesure de biomarqueurs. Ils sont aussi utilisés seuls quand aucune autre donnée n'est disponible. Ce sont des outils qui apportent de précieuses informations relatives à l'exposition : présence, durée, fréquence, sources d'exposition. Les informations qu'ils apportent sur

les modes de consommation et les caractéristiques sociodémographique sont autant d'éléments utiles à la compréhension et à l'interprétation des données d'exposition obtenues par les méthodes d'expologie directe. Basés sur des méthodes déclaratives, des biais de mémorisation ou d'information ne sont pas à exclure lors de l'utilisation de questionnaires.

1.3. Monitoring individuel

Le monitoring (ou monitorage) individuel consiste à mesurer l'exposition à l'aide de capteurs individuels. Cette méthode est particulièrement utilisée dans le domaine de la santé au travail. Elle est plus précise que le monitoring de l'environnement, mais aussi plus complexe à mettre en œuvre et plus couteuse.

1.4. Monitoring de l'environnement

Le monitoring (ou monitorage) de l'environnement mesure indirectement l'exposition des individus par l'analyse chimique, physique et biologique des milieux. Il est très utilisé dans la gestion des risques liés à la ressource en eau (captages, stations de traitement et de stockage des eaux, réseau de distribution, eau potable) (202).

2. Validation d'une méthode de dosage dans une matrice biologique

D'après la norme NF ISO 17025, valider une méthode de dosage, c'est être en mesure de confirmer « par examen et apport de preuves objectives, que les exigences particulières en vue d'une utilisation prévue et déterminée de la méthode soient remplies ».

L'objectif principal d'une méthode de validation est donc de démontrer la fiabilité de la méthode employée à déterminer la concentration d'un analyte dans une matrice biologique spécifique (sang, sérum, plasma, urine, salive, liquide céphalo-rachidien…). Dans le cas d'une méthode destinée à rechercher plusieurs analytes simultanément, cet objectif implique de valider la méthode pour chaque analyte dans la matrice concernée.

Il n'existe pas de recommandation unique faisant foi pour valider une méthode de dosage dans une matrice biologique. Valider une méthode implique de tenir compte du niveau de qualité souhaité pour les résultats qui seront produits en sélectionnant des critères de validation compatibles avec le but à atteindre. Parmi les recommandations internationales existantes, les mieux adaptées au niveau

de qualité et au but de notre travail, sont : le guide NORMAN (network of references laboratories and related organisations for monitoring and bio-monitoring of emerging environmental pollutants) (211) ; les recommandations de l'ICH (International Conference of Harmonisation) (212) ; le guide de la FDA (Food and Drug administration) (213) et les recommandations de l'EMA (European Medicines Agency) (214).

2.1. Critères de validation d'une méthode de dosage de micropolluants environnementaux dans des matrices biologiques

De nombreux critères de validation sont proposés par chacun des guides et recommandations précédemment cités et certains critères doivent impérativement être explorés pour la validation de méthodes de dosage de micropolluants environnementaux dans des matrices biologiques :

- La limite de détection (en anglais : limit of detection ou LOD) : c'est la plus faible concentration en analyte pouvant être différenciée du bruit de fond analytique par la méthode. Elle permet d'attester de la présence ou de l'absence du composé recherché dans une matrice biologique déterminée.

- La limite de quantification (en anglais : limit of quantification ou LOQ) : elle est définie comme étant la plus faible quantité d'analyte possible quantifiable dans un échantillon avec une précision et une justesse acceptable.

- La linéarité (en anglais : linearity) : une méthode est dite linéaire quand elle produit des résultats directement proportionnels à la concentration en analyte dans l'échantillon, sur un intervalle délimité par les valeurs minimales et maximales de concentration explorées par la gamme de calibration.

- La justesse (en anglais : trueness) : elle est définie comme le degré de proximité de la concentration observée avec la valeur attendue théorique par la méthode analytique employée. Elle définit l'erreur systématique.

- La fidélité (en anglais : precision) : aussi appelée degré d'accord ou degré de dispersion. C'est l'étroitesse de l'accord entre des valeurs obtenues sur une série de mesures d'un même échantillon. Elle définit l'erreur aléatoire et est calculée à partir de l'écart-type des résultats d'essais obtenus selon certaines conditions :

  - Fidélité intra-journalière ou répétabilité (en anglais : repeatability) : c'est la précision obtenue sur plusieurs essais par la même méthode et dans des conditions identiques : même laboratoire, même opérateur, même équipement et sur une courte période de temps.

- Fidélité inter-journalière ou fidélité intermédiaire (en anglais : intermediate precision) : c'est la précision obtenue sur plusieurs essais par la même méthode au sein d'un même laboratoire en modifiant l'une des conditions : jour d'analyse, opérateur, équipement. Dans la pratique, c'est le jour d'analyse qui varie.

- Reproductibilité (en anglais : reproducibility) : c'est la précision obtenue sur plusieurs essais par la même méthode dans différents laboratoires.

- L'effet de matrice (en anglais : matrix effect) : ce terme regroupe les interférences délétères causées par des composés contenus dans l'échantillon sur la réponse obtenue.

- La contamination inter-échantillons (en anglais : carryover effect) : cette contamination se manifeste par l'apparition d'un signal dans un blanc après avoir analysé des échantillons contenant de fortes concentrations en analytes.

- Le rendement d'extraction (en anglais : extraction efficiency ou recovery) : ce critère est exprimé en pourcentage de la quantité en analyte extraite d'un échantillon de concentration connue. En spectrométrie de masse, un rendement moyen ou faible est accepté du moment que la sensibilité requise est atteinte.

- L'efficacité globale ou recouvrement (en anglais : process efficiency) : c'est un critère qui prend en considération à la fois le rendement d'extraction et les effets de matrice. Il est exprimé en pourcentage de l'aire d'un standard non extrait.

Ces différents guides de validation sont complémentaires. En effet, l'ICH et NORMAN ne donnent pas de recommandations pour la détermination de l'effet de matrice, quand l'EMA et la FDA ne donnent pas d'indication pour définir la limite de détection et la robustesse.

2.2. Validation d'une méthode de dosage de micropolluants environnementaux : recours à des matrices synthétiques

Valider une méthode destinée à doser des composés dans une matrice humaine (par exemple l'urine) implique de développer la méthode dans la même matrice (à titre d'exemple, des dosages de xénobiotiques dans des échantillons urinaires de patients doivent être réalisés à l'aide d'une méthode qui a été elle-même développée dans de l'urine humaine).

Dans le cas du dosage de micropolluants appliqué à la santé environnementale, les méthodes exigent d'atteindre des LOQ très basses. De plus, le caractère ubiquitaire de ces molécules peut parfois conduire à ne pas avoir de matrice biologique humaine dépourvue de ces composés à disposition

pour développer les méthodes souhaitées, comme c'est le cas pour la recherche de PB, en particulier le méthyle et le propylparabène (167,215). Dans de tels cas, le recours à des matrices synthétiques a été rapporté dans la littérature (152,167,215–217). L'EMA recommande dans ce cas de réaliser des contrôles internes de qualité dans la matrice humaine correspondante et d'en évaluer la justesse afin de s'assurer qu'il n'y a pas d'effets de matrice différents entre la matrice humaine et la matrice synthétique utilisée pour valider la méthode de dosage (214). Cette approche a été reprise dans la littérature (218). Dans le cas de dosages dans de l'urine, l'utilisation conjointe de réplicats de contrôles dans l'urine humaine et l'urine synthétique a pu servir à la validation d'une méthode développée dans de l'urine synthétique. La déviation de la précision et de la justesse ne dépassait alors pas 20% (219). Le recours à des matrices synthétiques peut aussi se justifier dès lors que la matrice dans laquelle le dosage est réalisé est rare, comme c'est le cas pour le liquide céphalo-rachidien (214).

Une autre manière de s'affranchir des contaminations endogènes délétères à la validation d'une méthode consiste en l'utilisation d'analytes isotopiques marqués (au carbone 13 ou au deutérium par exemple) dans la matrice humaine souhaitée, à condition de s'assurer qu'aucun biais analytique n'est introduit par la différence de masse apportée par les isotopes et que ces derniers sont purs, de façon à ce qu'aucune impureté ne perturbe leur ionisation dans le système analytique (218). Cette approche est très couteuse et bien que les auteurs de cette recommandation suggèrent qu'elle doit être privilégiée par rapport à l'utilisation de matrices synthétiques, il est rappelé que la meilleure approche doit être évaluée au cas par cas dans le cas de contaminations endogènes dans les matrices biologiques lorsque l'on souhaite valider une méthode de dosage.

Nous avons vu le premier enjeu de l'exposition *in utero* à des perturbateurs endocriniens à travers l'expologie. Voyons maintenant le deuxième enjeu qui consiste à réduire les risques dans le domaine de la santé environnementale.

B. Réduire les risques dans le domaine de la santé environnementale

Depuis une décennie, chercheurs et professionnels de la santé s'intéressent à la promotion des comportements de santé protecteurs à l'égard de pathologies et développent les compétences psychosociales des individus (220). Sous l'impulsion d'un intérêt prononcé des politiques publiques pour les interventions d'EPS environnementale, des interventions se développent de plus en plus en France.

Certaines de ces interventions sont centrées sur le développement des aptitudes individuelles (les interventions « micro » (221)), tandis que d'autres prônent le renforcement communautaire ou la création d'environnements favorables *via* des politiques publiques (les interventions « macro » (221)).

Nos travaux s'articulent autour de l'évaluation d'une intervention d'EPS environnementale qualifiée d'intervention « micro » : il cible une population (les femmes enceintes), en visant à développer des aptitudes individuelles grâce à l'intervention d'autres personnes (les intervenants de l'intervention et les femmes enceintes suivant l'intervention).

Pour ce faire, nous avons fait appel au domaine de la psychologie de la santé, qui nous a expliqué différents modèles relatifs aux comportements de santé ainsi que le concept de perception des risques, que nous développons dans ce chapitre. Ce chapitre traite de concepts en constante évolution qui ont fait l'objet de nombreux ouvrages et travaux. Nous y avons présentés ceux qui ont servis à notre réflexion et que nous avons repris dans nos travaux personnels.

1. Psychologie de la santé

La psychologie de la santé est une discipline en constante évolution qui mêle psychologie et sciences relatives à la santé. Ses domaines d'application sont l'EPS, l'amélioration de la prise en charge des usagers de soins et l'optimisation des systèmes de soins (222). Il existe quatre types d'approches de la psychologie de la santé :

- l'approche clinique : on parle de psychologie clinique de la santé. Elle a pour fondement de ne pas réduire l'individu à une série de facteurs isolés de son contexte et de son développement (223), mais au contraire de prendre en compte le contexte subjectif dans lequel l'individu est ancré ainsi que son expérience personnelle.

- l'approche communautaire : elle s'éloigne des modèles sociocognitifs centrés sur les individus pour se recentrer sur les contextes sociétaux dans lesquels la santé et la maladie sont situés (222).

- la psychologie appliquée à la santé publique : cette approche est interdisciplinaire, car pouvant concerner à la fois plusieurs domaines comme l'épidémiologie ou les sciences humaines et sociales, et s'inscrit dans des démarches de mise en place d'actions de prévention ou de promotion de la santé des populations (222).

- l'approche critique : attachée aux expériences subjectives comme l'approche clinique, sa démarche est évaluative et longitudinale et les méthodes qu'elle emploie sont majoritairement qualitatives (223).

2. Modèles prédictifs de la santé et modèles théoriques des comportements

2.1. Modèles prédictifs de la santé

De nombreux modèles se sont affairés à prédire la santé des individus, parmi lesquels :

- Le modèle biomédical qui est le plus ancien et remonte au XIXème siècle. Il est axé sur la pathologie et repose uniquement sur une conception biologique de la santé, selon lequel la santé est considérée comme un état caractérisé par « l'absence de maladie ».

- Le modèle biopsychosocial qui est plus complet et qui considère la santé comme étant le résultat de facteurs biologiques, psychologiques et sociaux, en accord avec la définition de la santé de l'OMS : « un état de complet bien-être physique, mental et social » (222). Ce modèle est présenté à la figure 10 :

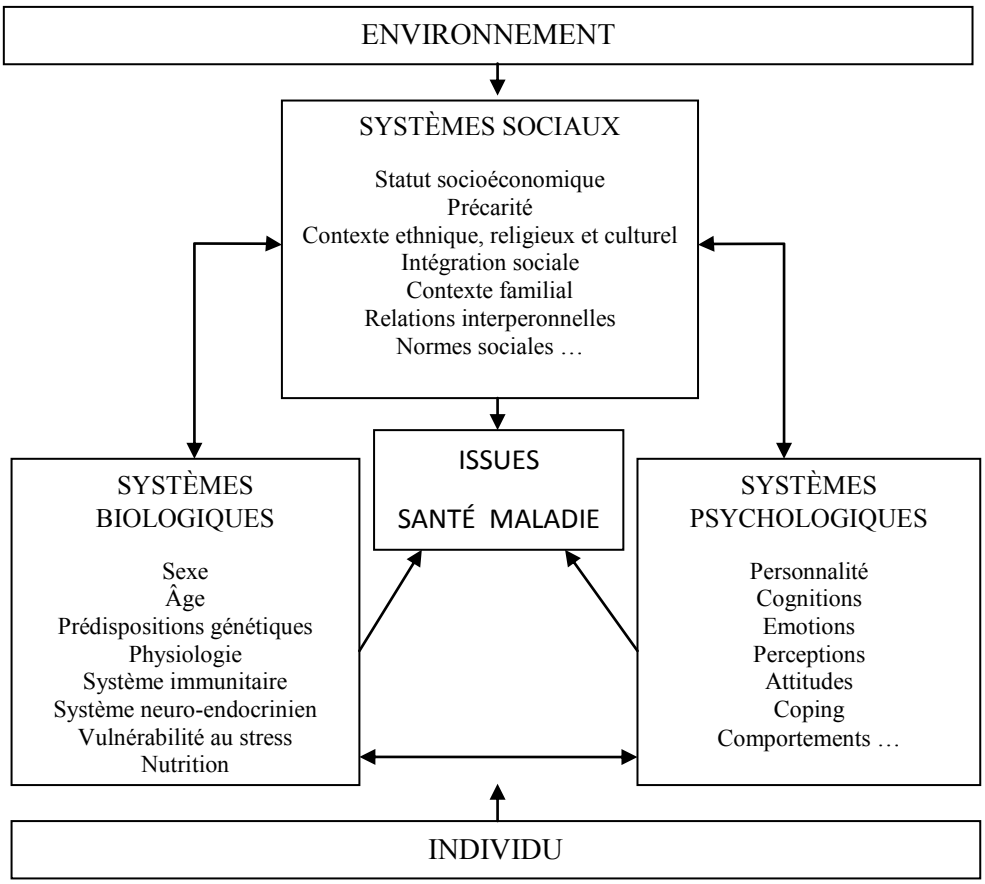


Figure 10 : Représentation du modèle biopsychosocial (d'après (222))

- Le modèle transactionnel intégratif et multifactoriel. Dans ce modèle, l'état de santé physique et de bien-être subjectif est la conséquence de facteurs environnementaux, sociodémographiques et liés à la personnalité, médiés par des transactions entre l'individu et son contexte. Ce modèle est présenté à la figure 11.

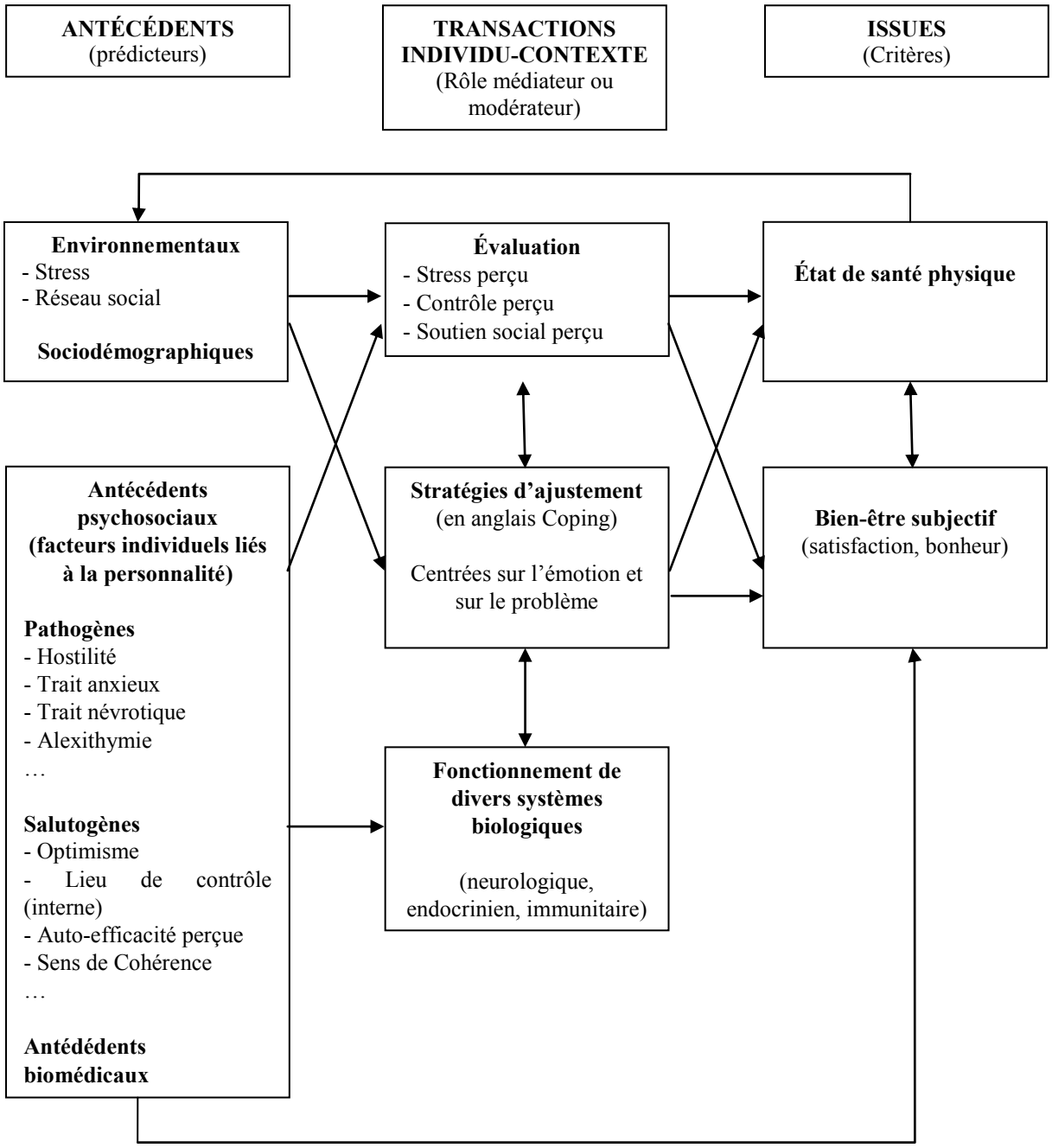


Figure 11 : Exemple de modèle intégratif et multifactoriel en psychologie de la santé (adapté de (224))

Plusieurs ouvrages font état des facteurs individuels impliqués dans la prédiction de la santé. Ils sont classés en deux catégories : (i) les traits pathogènes (générateurs de maladies, car associés à des

comportements à risques et donc à une vulnérabilité accrue en matière de santé) et (ii) les traits salutogènes (générateurs de santé, car associés à des comportements sains) (222,224).

Parmi les traits pathogènes, ces ouvrages font état entre autres : des comportements hostiles, du trait anxieux, du trait névrotique, de l'incapacité à déchiffrer les émotions et à les exprimer (alexithymie).

Les traits salutogènes comportent entre autres :

- L'optimisme, c'est-à-dire le fait de penser que l'on vivra plus d'expériences positives que négatives dans notre vie. Cet optimisme peut parfois devenir un facteur de vulnérabilité et donc un trait pathogène pour des individus qui auront tendance à se considérer comme plus « à l'abri » de développer des maladies, par rapport aux autres individus : c'est le biais d'optimisme ou optimisme irréaliste.

- Le lieu de contrôle (en anglais : Locus Of Control ou LOC). Il détermine la propension des individus à penser que les événements qu'ils vivront sont imputables à leurs propres actions ou non. Ce facteur est divisé en deux facteurs et trois dimensions principales :

- Le LOC externe. Une personne au LOC externe pensera qu'elle n'est pas en mesure de contrôler ce qu'il lui arrivera à différents moments de sa vie. Le LOC externe comporte deux dimensions : (i) le LOC « chance » : les éléments considérés comme incontrôlables sont la chance, le destin ou le hasard et (ii) le LOC « personnages puissants » : les événements sont alors imputés aux actions d'autres personnes en position de puissance (un supérieur hiérarchique, un professionnel de santé …).

- Le LOC interne. Dans ce cas la personne estimera que ce qu'elle vivra sera la conséquence de ses propres capacités, de son comportement ou de ses efforts personnels.

Il existe plusieurs échelles permettant d'évaluer le LOC. La plus ancienne est l'échelle unidimensionnelle d'internalité-exernalité de Rotter (225) composé de 29 questions offrant deux choix de réponses, l'une cotée « 0 » et l'autre cotée « 1 ». Au départ, plus le score était élevé, plus la personne était considérée comme interne. Cette échelle a été par la suite vivement critiquée, particulièrement son caractère unidimensionnel et son incapacité à produire des résultats stables dans le temps car parasités par des attitudes défensives ainsi que par l'anxiété et le névrotisme (224). Des échelles tridimensionnelles du LOC axées sur les croyances relatives à la santé ont ensuite été créés, comme c'est le cas pour l'échelle Multidimensionnelle du LOC en santé (Multidimensional Health Locus OF Control ou MHLC) (224,226).

- Le Sens de Cohérence (en anglais : Sense Of Coherence ou SOC). Développé par Antonovsky, ce concept se base sur la compréhension, la maîtrise et la signification des événements de vie extérieurs ou vécus par un individu (227). Ainsi, un individu « cohérent » percevra ces événements comme (i) compréhensibles/intelligibles, (ii) maîtrisables et (iii) significatifs et sera en mesure de se maintenir en bonne santé en mettant en œuvre des solutions efficaces permettant d'y parvenir. Il existe deux versions du questionnaire d'Antonovsky permettant d'évaluer le SOC, la version longue originale en 29 items et la version courte en 13 items.

2.2. Modèles théoriques des comportements : le modèle des croyances en santé (Health Belief Model)

Les modèles théoriques des comportements de santé dans une démarche d'approche sociologique et cognitive de la santé et sont évolutifs. La plupart des modèles existants ont pour vocation d'anticiper l'adoption d'un comportement par les individus (en général un comportement « sain » ou « protecteur »), au travers des bénéfices et des coûts perçus requis pour l'adoption du comportement souhaité. Ces modèles prennent donc en considération des croyances et des représentations subjectives qui les éloignent des modèles objectifs biomédicaux classiques, axés sur la maladie.

Le plus populaire des modèles théoriques des comportements de santé est le modèle des croyances en santé, ou Health Belief Model (HBM). Il a été développé dès les années 1960 (228,229) pour prédire les comportements adoptés en santé à partir de facteurs cognitifs et explore initialement quatre types de perceptions, ou croyances :

- la vulnérabilité perçue : c'est le fait qu'un individu puisse se sentir lui-même vulnérable vis-à-vis d'un risque (ou d'une maladie) ;

- la gravité/sévérité perçue : c'est le fait de considérer qu'un risque (ou une maladie) est sérieux en général ;

- les bénéfices perçus : ce sont les apports considérés par l'individu s'il adopte un comportement sain ;

- les coûts perçus : ce sont les contraintes, les obstacles perçus comme pouvant être associés à l'adoption d'un comportement sain.

Bénéfices et coûts perçus sont ainsi mis en balance par l'individu en vue d'adopter un comportement sain, les bénéfices agissant comme des leviers à action positive et les coûts pouvant être perçus

comme de véritables barrières. Ils constituent la croyance en l'action d'adoption du comportement sain, alors que la vulnérabilité et la gravité perçues sont à associer à la perception des risques.

Ce modèle a été testé en population générale (230) et amélioré au fil des années par l'ajout :

- des attitudes des individus vis-à-vis de la santé en général (231) ;

- des antécédents sociodémographiques (232) ;

- des caractéristiques psychosociales individuelles (232) ;

- de la notion de signaux déclencheurs, inducteurs de l'action (224).

Ce modèle suggère que les individus qui se sentent plus à risque de vivre des événements négatifs sont plus susceptibles d'adopter des comportements de réduction des risques (233).

L'ensemble des caractéristiques du HBM est présenté à la figure 12.

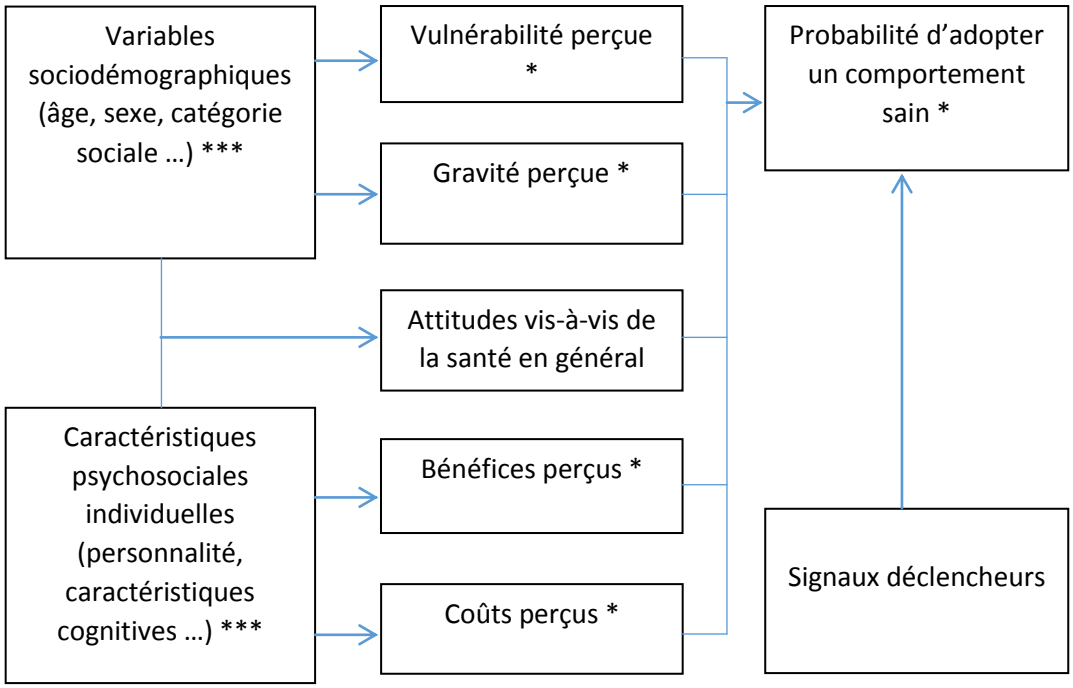


Figure 12 : Représentation schématique du Health Belief Model révisé (Rosenstock*, 1966 (228) ; Becker et Mainman, 1975 (231) ; Becker et Rosenstock***, 1984 (232)), d'après Bruchon-Schweitzer, 2002, p.35 (224)**

Les HBM est le sujet de critiques car il n'expliquerait que 10 à 15% des critères impliqués dans l'adoption d'un comportement de santé protecteur selon les études. Le HBM est néanmoins utilisé dans l'élaboration d'interventions de prévention et il a pu démontrer son utilité dans l'exploration de la perception des risques et de l'adoption de comportements sains pendant la grossesse. C'est le cas

d'une étude menée aux États-Unis entre janvier 2012 et septembre 2013, dont l'approche était basée sur le HBM qui a fait mention des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse auprès de 124 femmes ; elle suggérait la nécessité d'une information compréhensive et détaillée des effets sur la santé liés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens afin que les femmes enceintes puissent évaluer elles-mêmes le risque qu'elles encouraient (234). Une étude qualitative réalisée en Iran auprès de 130 femmes enceintes dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'un programme diététique basé sur le HBM a montré que les femmes enceintes participant à ce programme avaient de meilleures connaissances, et percevaient mieux les risques d'une alimentation inappropriée mais aussi les bénéfices d'une bonne alimentation pendant la grossesse, que le groupe témoin n'ayant reçu que des conseils prodigués en routine (235). Une autre étude, menée auprès de 88 femmes enceintes nullipares et ayant pour objectif l'observation d'une intervention d'éducation sur l'anxiété pendant la grossesse, basée sur le HBM, a apporté des conclusions similaires (236).

La vulnérabilité perçue et la gravité perçue explorées par le HBM sont deux composantes de la perception des risques. Or, percevoir un risque pour la santé est un pré-requis majeur à l'éviction de comportements à risque et à l'adoption de comportements de santé protecteurs. Ainsi, si un individu n'est pas conscient des risques qu'il encoure à travers ses comportements, il n'aura pas la motivation nécessaire pour en adopter de nouveaux qui seront protecteurs (237,238).

3. Le risque et sa perception

3.1. Définition du risque

Il n'existe pas de définition universelle du risque, car elle dépend à la fois du contexte individuel et collectif, et de la discipline dans lesquels telle ou telle définition est destinée à être appliquée. Cependant le risque est habituellement décrit comme étant le produit de la probabilité de survenue d'un événement multiplié par la gravité (ou sévérité) des conséquences de sa survenue (239) (p.13) :

RISQUE = Probabilité de survenue d'un événement x Gravité des conséquences

Définir « scientifiquement » un risque implique ainsi de devoir être en mesure de connaître la probabilité qu'un événement, même rare, puisse survenir ainsi que de définir et choisir un critère de gravité.

Cette définition communément admise est le reflet d'une des deux principales approches du risque : (i) l'approche dite « experte », basée uniquement sur des critères quantitatifs. La seconde approche est dite (ii) « psychosociale et cognitive » ou « profane » : le risque s'y définit comme un ensemble

subjectif de divers facteurs d'expression (scientifiques, psychologiques, sociaux, politiques, culturels) pouvant être quantitatifs et qualitatifs ((239) (p.14)).

3.2. Perception des risques et déterminants

3.2.1. Perception des risques

La notion de risque est ainsi sujette à une part de subjectivité, tant par le choix des critères permettant de définir un risque que par l'approche choisie pour l'aborder. C'est pourquoi l'expression « perception des risques » fait davantage l'objet d'une démarche psychosociale et cognitive du risque.

Aussi, percevoir un risque, c'est concevoir une multitude de critères, peu ou très subjectifs, dont certains peuvent être d'ordre affectifs, aboutissant au jugement du caractère risqué d'une activité, d'une substance, d'une technologie ou d'une situation donnée. Etudier la perception d'un risque, c'est donc considérer les opinions exprimées par des individus lorsqu'il leur est demandé, de diverses manières, d'estimer une activité, une substance, une technologie ou une situation donnée comme étant plus ou moins risquée ((240,241) dans (239), (242)).

3.2.2. Déterminants de la perception des risques

L'étude de la perception des risques a amené les psychosociologues à se poser les questions suivantes : (i) « pourquoi certaines activités, substances ou technologies sont perçues plus risquées que d'autres par la population en général ? », (ii) « pourquoi certains individus perçoivent-ils la même activité, substance ou technologie comme étant plus risquée que d'autres individus ? ». Ils ont ainsi pu observer que la perception des risques par les individus était susceptible d'être influencée par des variables, aussi appelées « déterminants » et classées en deux principales catégories :

- Les déterminants proximaux : ils sont considérés comme étant caractéristiques d'un risque considéré et sont à l'origine du fait que certains risques sont perçus comme étant plus élevés que d'autres dans une population donnée (239) ;

- Les déterminants distaux : ils ne sont pas caractéristiques du risque étudié, mais sont à l'origine de différences de perception observées pour un risque donné entre individus, entre groupes ou suivant les contextes (239,243).

3.2.2.1. Déterminants proximaux de la perception des risques

Ces déterminants sont étroitement liés au risque étudié. Les travaux les concernant sont essentiellement empiriques et ont débuté il y a près de 40 ans (244). Dans ces travaux, 175 étudiants américains devaient noter 90 activités différentes sur une échelle allant de 0 pour qualifier l'absence de risque à 11 pour qualifier un risque extrême. Trois principaux facteurs et 18 déterminants avaient été identifiés ((245) dans (239)) : deux facteurs « risques effrayants » et « exposition globale », corrélés positivement à la perception des risques et un facteur « risques inconnus » corrélé négativement à la perception des risques et expliquant les variations observées dans le risque perçu à hauteur de 76%. D'autres déterminants ont par la suite été identifiés. L'ensemble de ces déterminants est détaillé dans le tableau 5.

Tableau 5 : Déterminants proximaux de la perception des risques

Relatifs au facteur « risques effrayants » de Slovic (245)	Relatifs au facteur « risques inconnus » de Slovic (245)	Relatif au facteur « exposition » de Slovic (245)	Autres déterminants
Peur générée par le risque	Caractère observable du risque	Nombre de personnes exposées.	Affect
Caractère globalement catastrophique	Connaissances apportées par la science		Attitude face au risque
Caractère contrôlable des conséquences	Connaissances des personnes exposées au risque		Peur spécifique
Gravité des conséquences	Immédiateté des effets		Position personnelle (favorable/défavorable)
Possibilité de prévenir le risque	Nouveauté du risque		Potentiel néfaste pour la nature
Équité face au risque			
Caractère catastrophique			
Menace pour les générations futures			
Facilité à réduire le risque			
Potentiel d'accroissement du risque			
Caractère involontaire de l'exposition			
Niveau d'exposition			

personnelle			

Ces facteurs ont été retrouvés dans des études françaises, explorant certaines ou la totalité des 90 activités de l'étude de Slovic et al., 1980, avec des résultats comparables (246–249). Cependant ces études portaient toutes partiellement ou totalement sur des populations étudiantes et n'apportaient pas d'information sur d'autres populations.

Il existe deux modes de pensée permettant d'appréhender les déterminants de la perception des risques : (i) un mode affectif, expérientiel, appelé « risk as feelings » et (ii) un mode cognitif, analytique, appelé « risk as analysis ». Ces deux modes sont détaillés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Comparaison des systèmes expérientiel et analytique (d'après (250) dans (239))

Système expérientiel	Système analytique
- Holistique	- Analytique
- Affectif : orienté vers le plaisir plutôt que la douleur	- Logique : orienté vers la raison
- Connexions associationnistes	- Connexions logiques
- Conduites médiatisées par les expériences passées	- Conduites médiatisées par l'évaluation consciente des événements
- Encodage de la réalité dans des images concrètes associée à des images concrètes, des métaphores et des récits	- Encodage de la réalité dans des symboles abstraits, des mots et des nombres
- Traitement rapide et action immédiate	- Traitement plus lent et action retardée
- Auto-validé par l'expérience	- Requiert d'être justifié par la logique et la preuve

3.2.2.2. Les déterminants distaux de la perception des risques

Les déterminants distaux sont plus éloignés du risque considéré car ils renvoient à des caractéristiques individuelles, des catégories d'individus et au contexte (239).

Ces déterminants distaux sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Déterminants distaux de la perception des risques

Individuels	Groupe d'individus	Liés au contexte
Personnalité	Variables sociodémographiques : âge, genre, profession, niveau d'expertise (scientifique ou profane), connaissances, revenus, orientation politique, cible du risque	Cible du risque
Auto-efficacité	Confiance	Exposition directe au risque au niveau sociétal

Lieu de contrôle	Type culturel	Exposition indirecte au risque : Le rôle des médias
Sensibilité au risque		
Niveau d'anxiété		
Croyances		
Expérience personnelle du risque		

La dualité expertise scientifique/expertise profane dans le domaine du risque perçu varie aussi suivant que le risque étudié est considéré comme (i) ordinaire et connu, (ii) professionnel ou lié au style de vie, (iii) purement technologique. Dans le premier cas, experts et profanes auront des jugements comparables, tandis que dans le second cas les experts seront inquiets et les profanes passifs. Dans le dernier cas, dont le risque emblématique est lié à l'énergie nucléaire, les experts se montreront rassurants face à un public profane percevant le risque comme étant élevé (251). Cette perception du risque profane peut alors refléter des inquiétudes légitimes émises par le grand public.

Quand le risque concerne l'individu lui-même, la probabilité perçue d'être confronté à des événements négatifs diminue quand les personnes pensent pouvoir les contrôler, mais elle augmente quand les personnes ont déjà fait l'expérience de ces événements négatifs. Cette estimation que chacun se fait d'être plus « à l'abri » que son voisin est désigné sous le nom de biais d'optimisme ou optimisme irréaliste (252). D'une manière générale, le risque perçu s'accroît selon que la cible du risque est respectivement, soi-même, sa propre famille, les autres membres de la société ou l'environnement global (239). De plus, une étude française menée en population générale a observé que cette différence de perception est d'autant plus marquée que les risques ne sont pas liés à des activités routinières (248).

les médias jouent un rôle majeur dans la vulgarisation de l'information, la rendant plus accessible et facilitant son appropriation (253). Les peuples et les strates de la société les plus exposées aux médias montrent une perception du risque plus élevée quand ce dernier est relayé par les médias (253).

Le type culturel fait référence à la théorie culturelle de la perception des risques. Dans le domaine des risques liés à la santé, cette théorie fait l'hypothèse que l'expertise, l'intégrité scientifique, la fiabilité et l'intégrité des professionnels de santé et la crédibilité de leurs messages est influencée par l'appartenance à un groupe socioculturel et les règles qui s'y appliquent, avec pour conséquences un biais culturel et un déterminisme social de la perception des risques (254). Dans la pratique, la théorie culturelle n'expliquerait qu'une faible part (environ 5%) du risque perçu (254).

3.3. Perception des risques chez les femmes enceintes

Peu d'études ont exploré la perception des risques chez les femmes enceintes. Une étude qualitative de 2004 menée sur des données de 2001 recueillies auprès de 205 femmes enceintes, dont 103 vivaient une grossesse compliquée, a mis en avant quatre facteurs influençant la perceptions des risques liés à la grossesse : l'image de soi, les antécédents personnels, les qualité des soins reçus et « l'inconnu » (255,256).

L'image de soi dépendait de la santé perçue : une femme en bonne santé s'estimait moins à risque alors qu'une femme atteinte de comorbidités s'estimait plus à risque (exemple : une femme en surpoids s'estimait plus à risque de développer un diabète gestationnel). Les femmes suivies pour une grossesse compliquée se sentaient plus vulnérables aux aléas de la grossesse. L'âge était aussi impliqué dans la perception de l'image de soi, les femmes plus âgées se sentant plus vulnérables par rapport aux risques de complications liées à la grossesse. Le stress professionnel ainsi que les relations intrafamiliales étaient aussi pris en considération par les femmes interrogées.

Les antécédents personnels : les femmes ayant vécu des grossesses non compliquées par le passé estimaient les risques liés à la grossesse comme plus faibles, contrairement à celles qui avaient eu des enfants nés prématurés ou des fausses couches. Les femmes consommant du tabac ou d'autres drogues estimaient les risques plus élevés pour leur grossesse par rapport à celles n'ayant jamais fumé ni consommé de drogues. La présence d'antécédents familiaux augmentait aussi la perception des risques liés à la grossesse pour toutes les femmes.

La qualité des soins reçus : avoir un « bon » médecin et suivre ses conseils était perçu comme réduisant les risques pour toutes les femmes, cependant celles qui avaient une grossesse compliquée s'en remettait plus facilement aux infirmières et médecin de sexe féminin, à la manière d'une « femme de confiance ». De même, les conseils considérés comme incertains ou confus avaient un effet négatif sur la confiance accordée au personnel médical. Les résultats des bilans biologiques et des séances de monitoring influaient aussi sur la perception des risques : un fœtus qui « bouge » était perçu comme rassurant.

L'inconnu : que la grossesse en cours soit compliquée ou non, la perspective que la survenue d'événements négatifs liée à la grossesse soit hors de contrôle jouait un rôle important dans le risque perçu. L'inconnu pouvait être exprimé comme le résultat de deux dimensions, le manque de contrôle sur les événements et l'imprévu.

Du fait des variations observées entre les perceptions des femmes ayant une grossesse compliquée par rapport à celles n'en ayant pas, la grossesse compliquée était aussi un déterminant de la perception des risques dans cette étude. Les auteurs soulignent la nécessité d'étudier la perception des risques à un niveau individuel afin de mieux comprendre les comportements de santé de chaque femme enceinte et d'être en mesure de leur dispenser des conseils personnalisés.

À notre connaissance, aucune étude n'a exploré la perception des risques liés à l'exposition à des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse.

Pourtant, mieux comprendre la perception des risques et ses déterminants chez les femmes enceintes permettrait de mieux prédire leurs comportements de santé pendant la grossesse et aider les professionnels de la santé à rendre les interventions pré et périnatales plus efficaces. Ceci aiderait aussi les chercheurs à évaluer le succès des interventions en étudiant l'évolution de la façon dont les risques ciblés par ces dernières sont perçus (257).

PARTIE II : TRAVAUX PERSONNELS

CHAPITRE I : OBJECTIFS DE LA THÈSE

Nous avons souligné dans la première partie de cette thèse qu'une exposition *in utero* à des PE était susceptible de provoquer des répercussions sur la santé à long-terme. Pour réduire cette exposition, des interventions d'EPS environnementale périnatale se développent. Elles font évoluer des dimensions psychosociales que sont la perception du risque et la croyance en l'action de réduction de l'exposition. Mais peu d'entre elles sont évaluées. C'est dans ce contexte que l'étude PREVED (Pregnancy, Prevention, Endocrine Disruptor) a été conçue. Cette étude de recherche interventionnelle PREVED a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une intervention d'EPS environnementale périnatale dans son contexte de mise en œuvre, pour des femmes enceintes, et visant à diminuer leur exposition aux PE.

Les objectifs de nos travaux, de type métrologique, étaient de développer des outils d'évaluation de l'intervention dans le cadre de l'étude PREVED.

Ces objectifs ont été exposés en deux volets :

- Le premier volet, bio-analytique, a mobilisé les compétences de la chimie analytique et de la toxicologie. Il consistait à développer des méthodes d'analyses ultrasensibles permettant de doser les fractions non conjuguées des PB (i) dans les urines (ii) et le colostrum. Ces méthodes sont complémentaires des méthodes existantes pour le dosage des fractions non conjuguées du BPA et de ses dérivés chlorés déjà maîtrisées dans ces deux matrices au sein de notre équipe de recherche. L'ensemble de ces méthodes a été évalué à l'aide d'échantillons provenant d'une autre cohorte périnatale EDDS (Endocrine Disruptor Deux-Sèvres), dont le déroulement présente des similitudes avec celui de l'étude PREVED, en particulier en termes de recueil des échantillons (258).

- Le second volet a mobilisé les compétences de l'épidémiologie et des sciences humaines et sociales, et consistait (i) à concevoir un questionnaire psychosocial de perception des risques liés à une exposition à des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse ainsi (ii) qu'identifier des connaissances, attitudes (à travers la perception des risques et ses déterminants) et pratiques (comportements) des femmes enceintes ou en suite de couches.

CHAPITRE II : L'ÉTUDE PREVED (PREGNANCY, PREVENTION, ENDOCRINE DISRUPTOR) ÉVALUANT UNE INTERVENTION D'ÉDUCATION POUR LA SANTÉ ENVIRONNEMENTALE PÉRINATALE SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Dans ce chapitre, notre travail est présenté conformément à la checklist SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) (259).

Cette étude est enregistrée sur le site clinicaltrials.gov sous le numéro : NCT03233984

Contexte

Bien que la littérature scientifique ait apporté de nouveaux éléments sur les relations entre exposition à des PE pendant la grossesse et issues de grossesse, les effets des PE demeurent mal connus chez l'Homme. Face aux difficultés méthodologiques, certains auteurs prônent l'impossibilité de la démonstration et incitent plutôt à agir (260,261). Ainsi, le principe de précaution s'impose. Il s'agit de poursuivre la recherche sur les effets d'une exposition aux PE parallèlement à l'adoption d'interventions de prévention (105). Cependant, ces interventions, encore peu nombreuses, sont peu évaluées.

Cela appelle la recherche interventionnelle (RI). En effet, la RI a recours à des méthodes scientifiques pour produire des connaissances sur les interventions de réduction de l'exposition, sous forme de politiques et d'intervention existantes dans ou en dehors du secteur de la santé et pouvant avoir un impact sur la santé à l'échelle d'une population (262).

L'équipe HEDEX du CIC1402 Inserm a ainsi conçu le protocole de l'étude interventionnelle PREVED (Pregnancy, Prevention, Endocrine Disruptor) dans le but d'évaluer une intervention d'EPS environnementale visant à réduire l'exposition aux PE durant la période périnatale, l'intervention « Ma Maison Mon environnement Santé », initialement développée par la Mutualité Française Poitou-Charentes.

Conception de l'étude PREVED et objectifs

Cette étude a été conçue sur la base d'approches épidémiologiques et de sciences humaines et sociales :

- Sur son volet épidémiologique, l'étude PREVED est présentée sous la forme d'un essai contrôlé, randomisé, en prévention primaire, appelé PREVED « efficacy ». Ce volet mobilise le domaine de la psychologie sociale pour la construction d'outils d'évaluation (questionnaire psychosocial) ;

- Sur son volet faisant appel aux sciences humaines et sociales, les conditions de l'efficacité (ou de l'inefficacité) de l'intervention d'EPS sont analysées à l'aide d'une approche qualitative. Ce volet est appelé PREVED « effectiveness ». Il est détaillé dans la partie « analyses sociologiques » de ce Chapitre.

L'objectif principal de l'étude PREVED est d'évaluer l'impact d'une intervention d'EPS environnementale, contextualisée et non contextualisée, sur la consommation de produits non frais (produits industriels et manufacturés) en tant que comportement de santé vis-à-vis de l'exposition périnatale aux PE. L'hypothèse est que l'intervention contextualisée sera la plus efficace.

Les objectifs secondaires sont :

- d'évaluer si les dimensions psychosociales (perception du risque et dimensions de la croyance en l'action) sont modifiées par l'intervention ;

- d'évaluer si les concentrations urinaires en perturbateurs endocriniens (BPA et ses dérivés chlorés (CBPA, DCBPA, TCBPA et TTCBPA) et PB (méthyle, éthyle, propyle et butylparabène)) sont modifiées par l'intervention ;

- d'estimer les possibles différences de concentrations en perturbateurs endocriniens dans le colostrum des femmes enceintes exposées à l'intervention par rapport à celles qui n'y ont pas été exposées ;

- d'évaluer si les habitudes de consommation, en termes de choix des produits de soins personnels, sont modifiées par l'intervention.

Méthodes : participantes, intervention et résultats attendus

Lieu de l'étude

Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers est le promoteur de cette étude. Elle se déroule dans différents lieux : au domicile des femmes enceintes, à la maternité du CHU, de la clinique Fief de Grimoire (Poitiers) ou de Châtellerault (département de la Vienne). L'intervention a lieu dans un quartier à fort potentiel associatif, défavorisé et multiculturel de la ville de Poitiers, le quartier des Couronneries. On y retrouve un centre d'animation, un foyer de jeunes travailleurs et un centre

sportif. L'intervention se déroule : soit dans une salle de réunion du centre d'animation, soit dans un logement pédagogique mis à disposition par la Communauté d'Agglomération de Poitiers, baptisé « l'Atelier du 19 ». Inspiré d'expériences dans d'autres villes françaises (éco-appart à Caen et logement pédagogique à Besançon), ce logement pédagogique est mis à disposition d'acteurs de terrain spécialisés dans le domaine de la prévention afin de pouvoir y mener des actions de sensibilisation, de formation et d'éducation sur les enjeux de santé environnementale liés à l'habitat, dans un seul et même lieu. Il s'agit d'un véritable appartement « témoin » dont les pièces, comme le salon, la cuisine, la salle de bain et la chambre d'enfant sont aménagées (meubles, ustensiles, produits de consommation) pour que le public puisse s'y projeter et ainsi mieux susciter et accompagner l'adoption de comportements de santé sains et écologiquement responsables dans son propre habitat, tout en prenant en considération le milieu socioéconomique et culturel de chacun. Ce logement était géré au début de l'étude par le Groupe Régional d'Animation et d'Initiation à la Nature et à l'Environnement (GRAINE) et l'Instance Régionale d'Education et de Promotion de la Santé (IREPS) de l'ancienne région administrative Poitou-Charentes.

Participantes

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont détaillés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude PREVED

Critères d'inclusion	- Femme enceinte ayant déclaré sa grossesse et dont la déclaration a été reçue par le service de Protection Maternelle et Infantile (PMI) de la Direction de l'enfance et de la famille du Conseil Départemental de la Vienne ; - Parlant couramment le français ; - Âgée de 18 ans ou plus (majeure) ; - Résidant dans le département de la Vienne et à moins de 30 minutes en transports du logement pédagogique (Figure 13) : Communauté d'agglomération de Poitiers, ex-cantons de Saint-Georges-Lès-Baillargeaux, Vouneuil-sur-Vienne, Saint-Julien-l'Ars, Vouillé, Neuville, Chauvigny, La Villedieu-du-Clain, Vivonne ; - Ayant l'intention d'accoucher dans l'une des maternités participant à l'étude : Centre Hospitalier Universitaire, clinique Fief de Grimoire, Centre Hospitalier de Châtellerault ; - Ayant signé un formulaire de consentement éclairé.
Critères d'exclusion	- Femme ayant une grossesse multiple ; - Femme ayant une grossesse compliquée ; - Femme ne pouvant s'exprimer en français ; - Femme âgée de moins de 18 ans (mineure) - Femme nécessitant une protection : privée de libertés par décision de justice ou administrative, suivant un traitement psychiatrique, hospitalisée sans consentement, admise dans un établissement sanitaire ou social, majeure

sous mesure de protection légale et/ou hors d'état d'exprimer son consentement ;
- Femme non affiliée à un régime de sécurité sociale ;
- Femme ayant l'intention de déménager au cours de l'année d'étude ;
- Femme souhaitant accoucher dans une autre maternité que celle du Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, de la clinique Fief de Grimoire à Poitiers ou du Centre Hospitalier de Châtellerault.

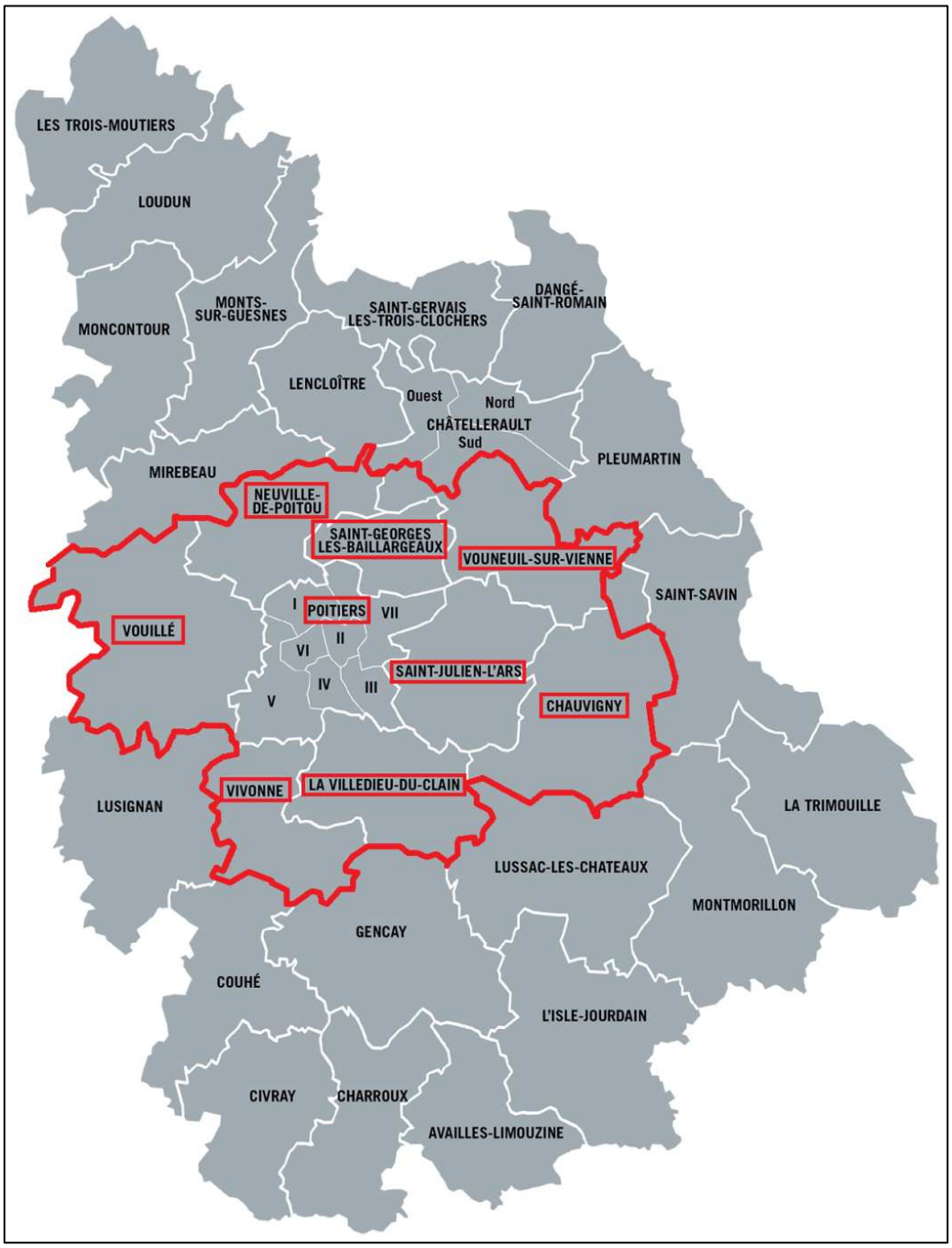


Figure 13 : Périmètre de recrutement de l'étude PREVED

L'intervention d'EPS « Ma maison, mon environnement santé »

Cette intervention consiste en une série de trois ateliers initialement conçus par la Mutualité Française Poitou-Charentes et adoptés par le groupe DisProSE (un consortium de chercheurs, d'acteurs de terrains et de décideurs politiques ayant adapté l'intervention, initialement développée par la Mutualité Française, Annexe 1).

Chaque atelier a pour objectif de traiter de l'un de trois thèmes de la santé environnementale retenus. Le premier atelier traite de la qualité de l'air intérieur, du mobilier et de l'utilisation des produits ménagers et est dispensé par un conseiller médical en environnement intérieur. Le second atelier traite de l'alimentation et des emballages alimentaires et est dispensé par une diététicienne formée à la santé environnementale. Le troisième atelier concerne les cosmétiques et les produits d'hygiène et de soins corporels et est dispensé par une cosmétologue.

Chaque atelier aborde le sujet des perturbateurs endocriniens, dont le BPA et les PB. Cette intervention vise à donner des éléments aux futurs parents sur les façons d'identifier les sources de micropolluants dans leur vie quotidienne et propose des solutions alternatives, accessibles à tous et réalistes, par la promotion du partage des savoir-faire et avec une approche positive et non-alarmiste. Une part importante des ateliers est dédiée au partage d'expérience. Le contenu de chaque atelier est détaillé dans le tableau 9.

Tableau 9 : Contenu des ateliers inclus dans l'intervention d'éducation pour la santé de l'étude PREVED

	Atelier		
Titre	Atelier #1 : la qualité de l'air intérieur	Atelier #2 : s'alimenter pendant la grossesse et nourrir son enfant	Atelier #3 : les soins personnels pour vous et votre enfant
Objectifs pédagogiques	- Sensibiliser les femmes sur leurs capacités à identifier et réduire les pollutions de leur logement - Partager les savoir-faire, les expériences et les connaissances d'alternatives	- Identifier les sources de micropolluants alimentaires - Partager les savoir-faire, les expériences et les connaissances d'alternatives	- Dispenser des conseils permettant d'identifier les produits de soins corporels et les vêtements à éviter - Partager les savoir-faire, les expériences et les connaissances d'alternatives - Faire fabriquer un produit de soins personnel par les participantes
Moments-clés	- Introduction - « la qualité de l'air intérieur : qu'est-ce que c'est ? » - quelle peinture utiliser pour la chambre de mon enfant ? - les produits ménagers sont-ils dangereux pour la santé ?	- Introduction - Les courses type d'une femme enceinte - Choisir ses produits : les plats préparés sont-ils bons pour la santé ? - Choisir son eau de boisson - Valoriser les cuissons douces - Cuisiner des fruits et des légumes frais	- Introduction - Les produits de soins corporels : comment les utiliser ? Quels types de produits utiliser ? - Puis-je teindre mes cheveux pendant la grossesse ? - L'effet cocktail des perturbateurs endocriniens - Hygiène de la femme

	- Jeu : décrire des odeurs et les associer avec des produits chimiques ou des allergènes - Impacts des micropolluants sur la qualité de l'air intérieur - Rôle des médias - Apport de documentation	- Les emballages alimentaires à éviter ou privilégier - Quels sont les bons réflexes pour la conservation des aliments ? - Impacts d'une exposition à des perturbateurs endocriniens - "Do it yourself" : fabrication d'un produit alimentaire simple (cookies)* - Apport de documentation	enceinte, de la femme allaitante et du bébé - L'habillement - "Do it yourself" : fabrication d'un produit de soin corporel* - Rôle des médias - Apport de documentation

*Atelier du 19 uniquement

Les conseils apportés au cours des ateliers font écho à ceux dispensés dans les maternités du Danemark aux femmes enceintes et allaitantes (tableau 10).

Tableau 10 : Conseils pratiques dispensés aux femmes enceintes et aux femmes allaitantes dans les maternités du Danemark (263)

1. Utilisez le moins possible de produits cosmétiques et de lotions au cours de votre grossesse et pendant que vous allaitez.
2. Choisissez toujours des produits non parfumés et cessez d'utiliser du parfum
3. Achetez de préférence des produits qui bénéficient d'un label écologique
4. Ne colorez pas vos cheveux si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
5. Bannissez les peintures et évitez les produits vendus en spray si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
6. Lavez tous les objets destinés à votre bébé, y compris les tissus et les jouets en tissu ou en plastique.
7. Évitez l'usage quotidien de lotion, de savon, etc. pour votre bébé
8. N'achetez pour votre bébé que des produits – jouets compris – sans parfum.
9. Ne donnez à votre bébé que des jouets conçus pour son âge. Les jouets pour les enfants âgés de plus de 3 ans peuvent contenir des phtalates.

Les participantes sont réparties dans des petits groupes n'excédant pas 10 personnes. Elles peuvent inviter une autre personne (conjoint, ami(e), parent) si elles le souhaitent.

Les ateliers sont répartis sur une semaine et un seul atelier est dispensé au cours d'une même journée. Chaque atelier dure deux heures. Les horaires sont définis en fonction des heures de classes, afin de ne pas léser les femmes enceintes qui ont déjà des enfants scolarisés.

Suivant l'attribution dans les bras de l'étude PREVED, les ateliers se déroulent dans deux lieux différents :

- un lieu neutre : salle de réunion du centre d'animation des Couronneries (bras 2) ;

- le logement pédagogique : l'Atelier du 19, dans le quartier des Couronneries (bras 3).

Les femmes enceintes randomisées dans le bras 1 ne se voient pas proposer d'intervention (bras 1, témoin).

Au cours de la première visite au domicile par un enquêteur spécialement formé pour l'étude, une brochure est systématiquement distribuée à la femme enceinte participante (bras 1, 2 et 3). Cette brochure, conçue pour les femmes enceintes et les jeunes mères, par le groupe DisProSe, apporte des conseils sur les façons d'éviter les perturbateurs endocriniens au quotidien. Elle a été imaginée selon les principes de littératie en santé de façon à être la mieux comprise et accessible possible (Annexe 2).

Les participantes du bras 1, ne suivant pas l'intervention d'EPS environnementale, disposent uniquement de la brochure (Figure 14).

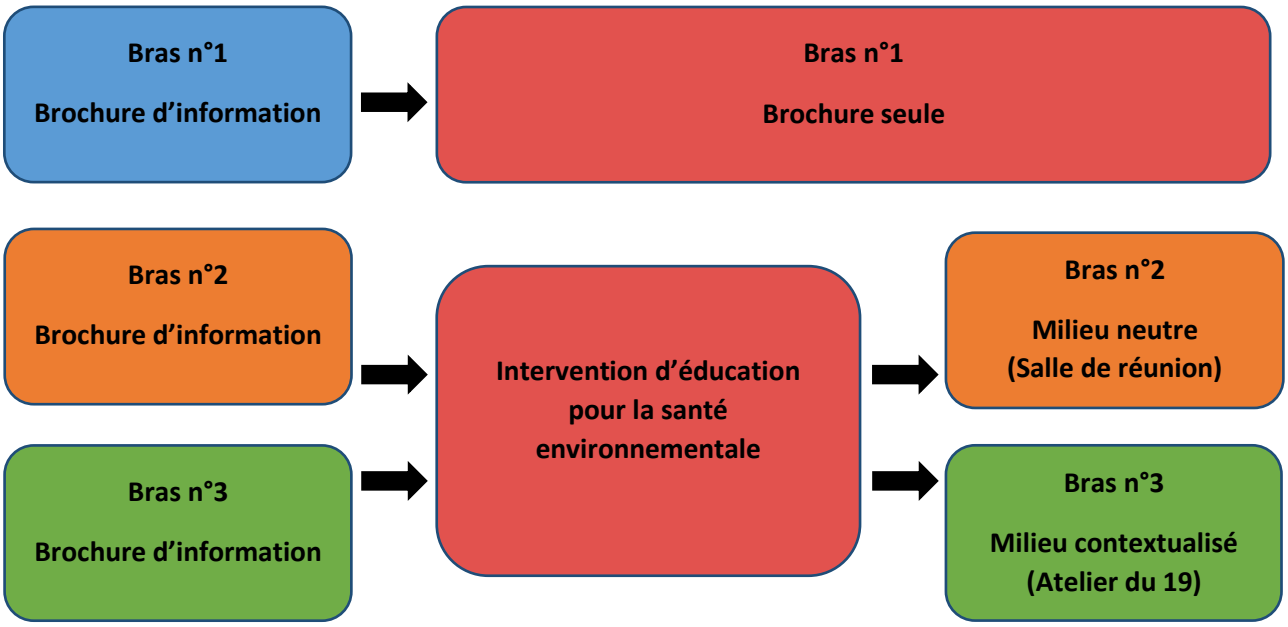


Figure 14 : Description des trois bras de l'étude PREVED

L'intervention a lieu entre le second et le troisième trimestre de la grossesse, après une première visite à domicile et avant une deuxième (Figure 15). Pour faciliter l'adhésion des femmes enceintes et limiter les contraintes liées à la participation aux ateliers, le recrutement est restreint aux femmes enceintes résidant à 30 minutes ou moins des deux lieux où se déroulent les ateliers (soit une distance inférieure à 25 kilomètres) (Figure 13). Tous les types de support sont autorisés (films, diaporamas …) car seul le lieu de l'intervention différencie les bras 2 et 3. Les critères d'évaluation du déroulement des ateliers sont traités dans le volet PREVED « effectiveness » et détaillés dans la partie « analyse sociologique » de ce Chapitre.

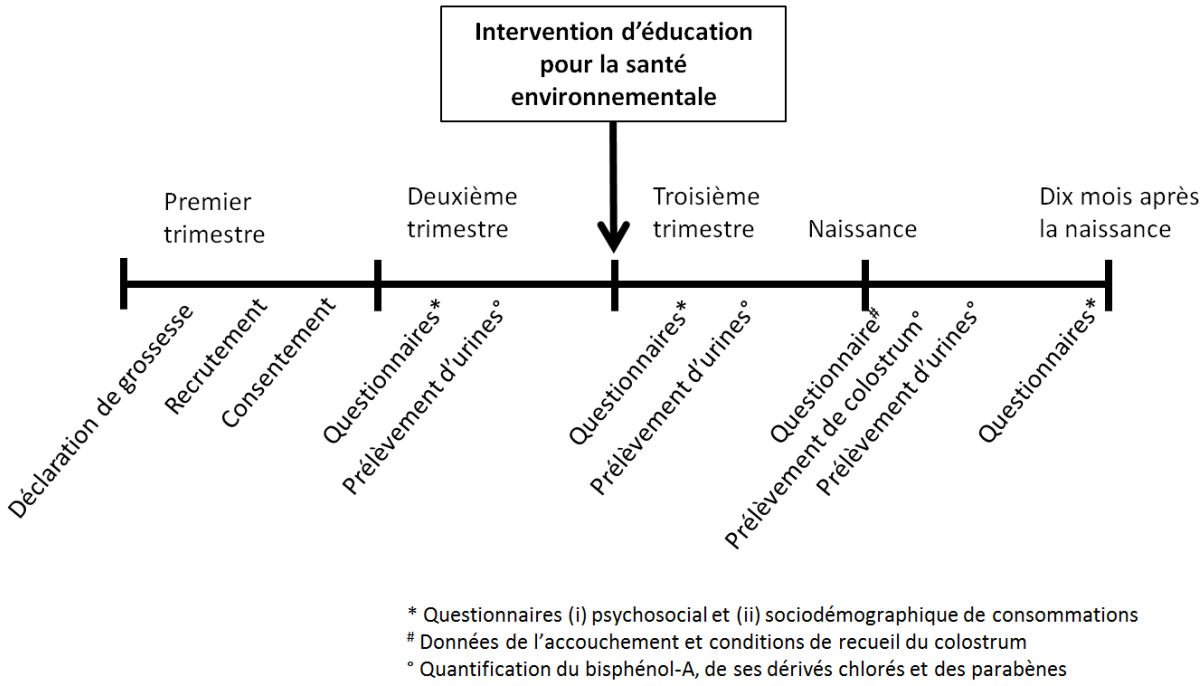


Figure 15 : Déroulement de l'étude PREVED.

Méthodes employées pour faire évoluer les comportements

L'intervention initiée par la Mutualité Française a été adaptée par le groupe DisProSe. En utilisant la taxonomie des techniques de modification des comportements (Behaviour Change Techniques (BCT)) (264) qui regroupe 93 techniques distinctes réparties en 16 catégories, nous présentons ci-dessous l'intervention. Onze groupes sur les 16 de la taxonomie sont représentés. Ils sont détaillés et illustrés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Techniques de modification des comportements retenues pour l'étude PREVED

Groupe de BCT	BCT retenues dans chaque groupe	Exemples d'applications à l'intervention
1. Buts et planification (Goals and planning)	- Résolution de problèmes - Plan d'action	- Objectif de l'étude : réduire son exposition personnelle à des PE - Fabriquer ses propres cosmétiques au domicile
2. Retours et suivi (Feedback and monitoring)	- Non applicable	- Pas de reprise de l'atelier précédent dans l'atelier suivant/une seule série d'ateliers prévue par participante
3. Soutien social (Social support)	- Non applicable	-Très peu d'accompagnateurs ont pu venir
4. Façonner les connaissances (Shaping knowledge)	- Entraînement à effectuer le comportement sain	- Apprendre à lire les étiquettes sur les emballages/apprendre à cuisiner ses propres cookies/apprendre à fabriquer ses propres cosmétiques

	- Expérience comportementale	- Suivre l'évolution de ses propres connaissances
5. Conséquences naturelles (Natural consequences)	- Information sur les conséquences pour la santé - Information sur les conséquences sociales et environnementales	- Lien entre exposition à des PE pendant la grossesse et survenue de troubles chez l'enfant (réponse aux questions des participantes, pas d'exposé d'une liste des effets) - Utiliser du savon solide et ne pas le laisser humide après usage (mesure à la fois environnementale et d'hygiène)
6. Comparaison de comportement (Comparison of behavior)	- Démonstration du comportement	- Enseigner comment faire ses propres cosmétiques
7. Associations/inductions (Associations)	- Incitations/Signaux	- Brochures et documentation
8. Répétition et substitution (Repetition and substitution)	- Pratique du comportement/répétition - Substitution de comportement - Formation des habitudes - Inversion des habitudes - Généralisation du comportement cible - Graduation des tâches	- Faire fabriquer à la personne ses propres cosmétiques - Éviter de réchauffer les aliments au four à micro-ondes dans des récipients en plastique - Aérer régulièrement la maison - Utiliser des emballages alimentaires en verre au lieu d'emballages en plastique - Enseigner comment faire ses propres cosmétiques dans le but d'être indépendant/reproduire seule la fabrication au domicile - Le "tout changer" n'est ni évoqué ni requis/Faire émerger des solutions simples, même partielles pour limiter son exposition
9. Comparaison des résultats (Comparison of outcomes)	- Source crédible - Avantages et inconvénients - Anticipation de futurs résultats	- Utilisation de données actuelles de la littérature - Utiliser des emballages en verre au lieu d'emballages en plastique est bénéfique mais pas sans contraintes - Projection de la pensée créative/se projeter dans son propre logement en y éliminant des sources de PE
10. Récompenses et sanctions (Reward and threat)	-Non applicable	-Il avait été envisagé une indemnisation des frais de transports des femmes enceintes pour bénéficier de l'atelier mais cela n'a pas été possible
11. Régulation/contrôle (Regulation)	- Préservation des ressources mentales	- Rappeler le plaisir lié à la consommation de produits sains
12. Antécédents/Contexte (Antecedents)	- Ajout d'objets dans l'environnement	- Les femmes enceintes rapportent chez elles ce qu'elles ont fabriqué dans les ateliers : nettoyant pour sol au savon noir, cookies, liniment oléo-calcaire, déodorant
13. Identité	- Encadrement/recadrage	- Présenter d'une vision positive

(Identity)	- Croyances incompatibles	de la santé/ne pas se focaliser sur les pathologies - Utiliser des PB dans les cosmétiques n'est pas compatible avec le comportement sain souhaité - Informer que sur l'étiquette d'un produit, la mention d'un « Produit naturel » n'implique pas nécessairement un « Produit Sain »
14. Conséquences prévues (en termes de récompenses et sanctions) (Scheduled consequences)	-Non applicable	-
15. Confiance en soi (Self-belief)	- Induction verbale de ses propres capacités/Capacitation - Focalisation sur les succès antérieurs	- Mise en avant de solutions simples et accessibles pour limiter son exposition aux PE/Renforcement positif entre femmes - Partage de pratiques entre les participantes
16. Apprentissage déguisé (Covert learning)	-Non applicable	-

BCT : technique de modification des comportements (Behavior Change Technique) ; PE : Perturbateurs endocriniens

Critères de jugement

Le critère de jugement principal est le pourcentage de participantes déclarant consommer des produits alimentaires manufacturés ou industriels (aliments en conserves métalliques, boissons en canettes, plats préparés).

Les critères de jugement secondaires sont : (i) les scores moyens de perception des risques et des dimensions de la croyance en l'action, (ii) les différences de concentrations urinaires en perturbateurs endocriniens étudiés (BPA, ses dérivés chlorés et PB) entre la première, la deuxième visite à domicile ou l'accouchement, (iii) les concentrations en perturbateurs endocriniens observées dans le colostrum et (iv) le pourcentage de femmes qui déclarent préférer utiliser des produits de soins personnels sans PB.

Déroulement de l'étude

Les moments importants de l'étude sont détaillés dans le tableau 12, conformément aux recommandations du consortium SPIRIT.

Tableau 12 : Déroulement détaillé de l'étude PREVED

	Moment de l'étude						
	Recrutement	Randomisation	Post-randomisation				Suivi et clotûre
Temps	-T1	Première visite à domicile (deuxième trimestre de la grossesse) T0	Intervention (3 sessions/participante) T+1 mois	Seconde visite à domicile (troisième trimestre de la grossesse) T+2 mois	Accouchement T+4 mois	Troisième visite à domicile à environ T+14 mois	6 mois après la dernière des visites à domicile
Recrutement							
Récupération des déclarations de grossesse	X						
Contact des femmes enceintes par courrier	X						
Vérification des critères d'éligibilité à réception des réponses positives	X						
Recueil du consentement écrit	X						
Randomisation		X					
Interventions							
Brochure uniquement (bras 1, témoin)		X					
Intervention dans le lieu neutre (bras 2)			X				
Intervention dans le logement pédagogique (bras 3)			X				
Évaluations							
Dimensions psychosociales (questionnaire 1)		X		X		X	
Caractéristiques sociodémographiques et habitudes de consommations (questionnaire 2)		X		X		X	
Prélèvement d'urines		X		X	X		
Données à l'accouchement (questionnaire 3)					X		
Prélèvement de colostrum					X		
Analyses des urines		X		X	X		
Analyses du colostrum					X		
Analyses des données							X

Nombre de sujets nécessaires

D'après les données issues de la cohorte prospective de femmes enceintes EDDS (Endocrine Disruptor Deux-Sèvres), qui s'est déroulée de 2011 à 2014 dans le Nord du département des Deux-Sèvres (258), 83% des femmes enceintes consommaient des aliments en boîtes de conserves en 2014. Nous avons fait l'hypothèse que l'intervention dans le logement pédagogique ferait diminuer cette consommation. Notre objectif est d'abaisser ce pourcentage à 60%, soit une diminution de 23 points. En considérant un degré de signification de p = 0,05 et une puissance statistique de 80%, nous avons utilisé la formule bilatérale : n= (2 Var / Δ2) * [ϕ2]. Au final, 58 participantes doivent être incluses dans chaque bras de l'étude. Avec un pourcentage de perdues de vue attendu de 20%, 70 femmes enceintes seront incluses dans chaque bras, soit un total de 210 participantes pour cette étude.

Recrutement

À partir des déclarations de grossesse centralisées par la PMI de la Vienne, l'enquêteur envoie une lettre d'information par voie postale aux femmes résidant dans le périmètre de recrutement. La femme enceinte intéressée par l'étude peut alors contacter l'enquêteur soit par téléphone, soit en renvoyant le courrier de réponse à sa disposition au moyen d'une enveloppe prépayée. La conformité aux critères d'inclusion est ensuite vérifiée et la femme enceinte incluse dans l'étude le cas échéant. Si la femme enceinte contactée ne souhaite pas participer à l'étude elle peut renvoyer le courrier de réponse dédié pour en informer l'enquêteur.

Dans le but d'améliorer le recrutement, des brochures d'information ont été envoyées aux médecins généralistes et aux sages-femmes de la Vienne pour qu'ils puissent parler de l'étude à leur patientes enceintes (Annexe 2).

Pour obtenir un recrutement représentatif, les sages-femmes de la PMI ont été formées pour parler de l'étude aux femmes enceintes en situation de précarité qu'elles suivent. Cette démarche permet d'éviter le plus possible qu'un grand nombre de femmes à haut niveau socioéconomique soient incluses dans l'étude, constituant alors un biais de recrutement (258). Les acteurs de terrain dans les centres sociaux et les milieux associatifs aident aussi au recrutement.

Méthodes : randomisation

La séquence de randomisation est générée par l'investigateur de l'étude. Elle comporte des blocs de 3 de façon à assurer une attribution de type 1 :1 :1 dans les trois bras de l'étude. Les participantes sont individuellement randomisées juste avant la première visite à domicile par l'enquêteur.

Méthodes : recueil, gestion et analyse des données

Recueil des données

Le design de cette étude ne permet pas la réalisation d'un essai en aveugle. Chaque participante est donc informée du bras de l'étude qui lui est attribué. Les données pour PREVED sont recueillies à quatre moments-clés :

- pendant la première visite à domicile : le questionnaire psychosocial et le questionnaire sociodémographique de consommation sont hétéroadministrés. Un prélèvement d'urine est récupéré dans un flacon en verre calciné fourni par l'enquêteur ;

- pendant la deuxième visite à domicile, environ deux mois après la première visite : le questionnaire psychosocial et le questionnaire sociodémographique de consommation sont de nouveau administrés. Un nouveau prélèvement d'urine est récupéré selon les mêmes modalités qu'à la première visite ;

- après l'accouchement : un court questionnaire est rempli à la maternité par la sage-femme et un prélèvement de colostrum est effectué avant les 72 heures suivant l'accouchement par la sage-femme ou la femme elle-même dans un tube en polypropylène fourni. Des instructions sont données dans le but d'obtenir des prélèvements de qualité. Un troisième prélèvement d'urines est collecté suivant les instructions données par l'enquêteur lors des 2 précédentes visites à domicile ;

- environ 10 mois après l'accouchement : le questionnaire psychosocial et le questionnaire sociodémographique de consommation sont administrés dans le but d'évaluer l'évolution de la perception du risque et des dimensions de la croyance en l'action et des habitudes de consommation à distance de l'intervention.

Le recueil des données est effectué par l'enquêteur. Un extrait du questionnaire sociodémographique de consommation portant sur les habitudes de consommation de l'eau est disponible dans la publication de Albouy-Llaty et al, 2014 (258). Le questionnaire psychosocial est disponible en Annexe (Annexe 3).

Gestion des données

Les déclarations de grossesse sont envoyées à l'enquêteur par courriels sécurisés sur des adresses professionnelles institutionnelles.

Les données issues des versions papier des questionnaires, systématiquement anonymisées, peuvent être communiquées à l'investigateur par courriel sécurisé ou par consultation directe des questionnaires remplis. Ces modalités s'appliquent aussi quand des données sont communiquées au biostatisticien responsable des analyses.

Les versions papier des questionnaires remplis sont conservées pendant la durée de l'étude et stockées sous clés, sous la responsabilité de l'investigateur.

Les prélèvements d'urines et de colostrum sont conservés à -80°C, dans des tubes en polypropylène, au Centre de Ressources Biologiques du Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers (no. BB-0033-00068) pour cinq ans.

Méthodes analytiques

Les urines et le colostrum sont analysés par des méthodes développées et maîtrisées par notre équipe de recherche (84,160) ainsi que celles développées au cours des présents travaux (Chapitre III). Le matériel et les solvants ont été testés pour s'assurer qu'ils n'apportent pas de contaminations. Les composés utilisés pour réaliser les gammes de calibration sont de haute qualité et fournis par des industriels. Après une étape de préparation des échantillons, la séparation et la quantification des composés sera effectuée par UHPLC-MS/MS (chromatographie liquide ultra haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem) à l'aide d'un système QTRAP 6500+ (Sciex) dans le but de détecter et de quantifier de très faibles concentrations de BPA, de ses dérivés chlorés et de PB sous leur forme non métabolisée. Les composés recherchés seront quantifiés en mode MRM (Multiple Reaction Monitoring) après ionisation par électrospray en mode négatif (ESI-). Deux transitions seront utilisées par composé afin de garantir la spécificité et la sensibilité des méthodes.

Méthodes statistiques

Une analyse descriptive des réponses aux questionnaires sera menée avec des intervalles de confiance de 95% pour les variables qualitatives. Les moyennes, les écart-types, les valeurs minimales, médianes et maximales et des représentations graphiques sous forme de boxplots (boîtes à moustaches) seront utilisés pour les variables quantitatives.

Le pourcentage de femmes consommant des aliments « non frais » (aliments en boîtes de conserves, boissons en canettes, plats préparés industriels) et le pourcentage de femmes ayant des PB dans leurs produits de soins personnels seront analysés par un test du chi-deux apparié.

Une comparaison entre les trois bras de l'étude sera effectuée entre le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse (T0 et T+2 mois), et après la dernière visite à domicile (T+ 14 mois), par l'analyse de la variance des scores moyens obtenus pour chaque dimension du questionnaire psychosocial. Les concentrations urinaires moyennes en BPA, en ses dérivés chlorés et en PB à T0, T+2 mois et T+4 mois (à l'accouchement) seront analysées par des tests de Student appariés, de même que les concentrations dans le colostrum.

Une analyse des facteurs impliqués dans les changements des connaissances, attitudes (perception des risques) et pratiques (comportements) sera menée au moyen d'une régression logistique multi-niveaux comprenant les variables expliquant la consommation d'aliments « frais » ou l'absence de PB dans les produits de soins personnels en tant que variables explicatives des scores obtenus pour les dimensions psychosociales, le niveau de déprivation sociale (score EPICES) (265) et l'index écologique (index Européen de déprivation sociale), l'âge, la parité et l'historique gynécologique et obstétrical.

Les analyses seront menées à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Analyses sociologiques

Tout au long de l'essai contrôlé randomisé, une sous-partie de l'étude faisant appel aux sciences humaines et sociales, est réalisée. Cette sous-partie a pour objectif d'analyser les conditions de l'efficacité de l'intervention à l'aide d'une approche qualitative sociologique, pour répondre à la question : « Pourquoi et comment l'intervention (ne) fonctionne (pas) ? ». Cette sous-partie a été supervisée par un sociologue et par le responsable de l'étude.

Le volet sociologique a fait l'objet d'un mémoire de master 2 Recherches en Santé Publique, parcours « organisation et systèmes de santé » dont les objectifs, centrés sur la construction de l'intervention d'EPS, étaient :

- « Renseigner sur la façon dont les interventions d'EPS environnementale périnatale cherchent à faire évoluer les modes de vie des femmes enceintes, en rendant compte de la dynamique collective locale qui a permis de construire l'intervention » ;

- « Apprécier l'intégration du point de vue des femmes enceintes à l'intervention 3MES et la façon dont les ateliers qui constituent l'intervention sont perçus par les bénéficiaires de l'intervention ».

Ce volet a pu mettre en évidence, au niveau des publics ciblés, l'absence de travail préalable sur les pratiques des habitants du quartier de l'Atelier du 19 et sur celles des femmes enceintes avant démarrage de l'intervention (266). Il est vrai que celle-ci s'est adaptée selon nos premiers résultats sur les connaissances, attitudes et pratiques (Chapitre IV-2).

Par ailleurs, les ateliers ont été observés au moyen de grilles d'observation (lieu neutre (Centre d'animation des Couronneries, n=7) et lieu contextualisé (Atelier du 19, n=4)) (267). Les critères observés étaient :

- l'ambiance : climat, dynamique de groupe et interactivité, cadre de respect invitant à participer, présentation de l'animateur et des participantes, règles de confidentialité, de non jugement et de droit à l'erreur au sein de l'atelier, attention portée aux demandes des participantes, respect du cadre de l'atelier, prise de parole par l'ensemble des participantes, valorisation de la prise de parole ;

- les objectifs de l'atelier : présentation claire et abordable et respect des objectifs ;

- le contenu : emploi d'un langage clair et accessible, méthodes employées par l'animateur dans le but d'impliquer personnellement les participantes (utilisation d'analogies, d'un support visuel, sollicitation des pensées et des émotions des participantes) et développer leur esprit critique, temps de synthèse réservé en fin d'atelier ;

- retour des participantes : points positifs, points négatifs, changements à envisager dans le déroulement de l'atelier, commentaires.

Méthodes: suivi de l'étude

Evénements indésirables liés à l'étude

La génération d'anxiété est possiblement attendue suite à l'administration du questionnaire psychosocial (268). La survenue d'événements indésirables graves (hospitalisation, prolongation d'hospitalisation ou décès) est évaluée (i) au cours des trois visites à domicile et (ii) pendant toute la durée de la participation de chaque femme à l'étude PREVED. En cas de survenue d'un tel événement, l'investigateur sera tenu de le décrire sur un formulaire spécialement dédié conformément à la législation en vigueur et en informera le promoteur de l'étude PREVED, le CHU de Poitiers, sous 24 heures.

État d'avancement de l'étude PREVED

L'inclusion des participantes dans l'étude a débuté en avril 2017. Le recrutement est toujours en cours. L'organigramme en date du 30 mai 2018 est présenté à la figure 16.

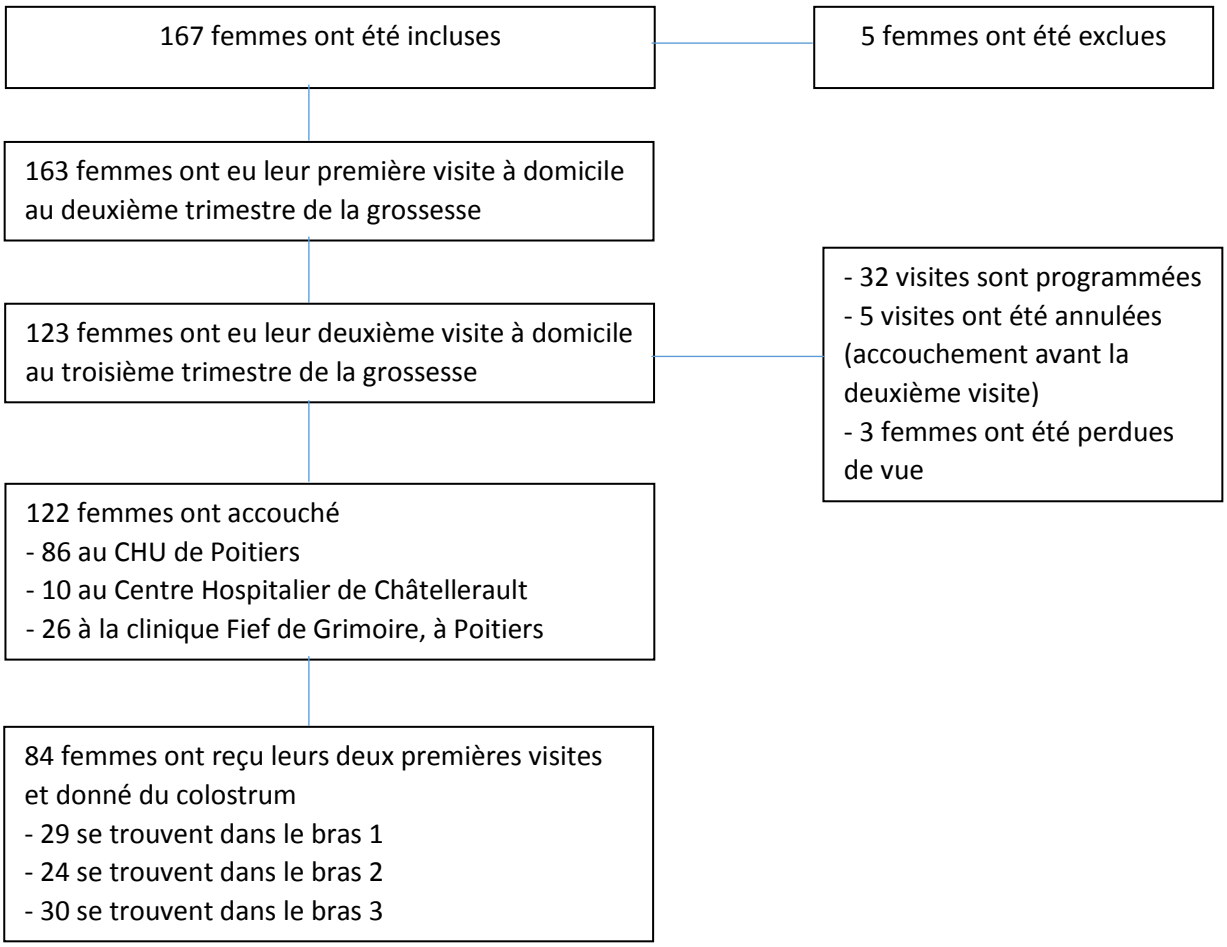


Figure 16 : Organigramme de l'étude PREVED

Discussion

A notre connaissance, l'étude PREVED est la première étude à évaluer une intervention d'EPS environnementale périnatale. De plus, cette étude comporte un côté innovant par l'hypothèse qu'elle teste sur l'effet du lieu de réalisation des ateliers de l'intervention (contextualisée ou non).

La **conception de l'intervention** évaluée dans le cadre de l'étude PREVED a fait appel à 11 des 16 groupes de techniques de modification de comportement d'après la taxonomie de Michie et al. (264) afin de diversifier les approches. Cette intervention a été adaptée afin d'être accessible, selon les valeurs de la littératie en santé, et de prendre en compte les résultats de nos travaux.

D'après les premiers résultats de « PREVED effectiveness », la présence de petits groupes de participantes aux ateliers permet d'accroître le partage d'expériences et le savoir-faire de chacune. Chaque participante peut formuler ses propres questions et d'obtenir des réponses adaptées à ses attentes et ainsi profiter d'une intervention personnalisée. De plus, l'intervention apporte des messages clairs, positifs et non-alarmistes aux participantes. La portée de ces messages serait possiblement meilleure dans le cas des ateliers se déroulant dans le logement pédagogique mais cela reste à confirmer par l'analyse complète en fin d'étude, fin 2020 (267).

Concernant les **méthodes employées pour évaluer** l'effet de l'intervention, plusieurs questions ont été posées en amont du protocole. L'essai contrôlé randomisé est-il la meilleure méthode d'évaluation ? Quel critère de jugement choisir ? Quelles précautions prendre pour éviter les potentiels biais ?

Les méthodes expérimentales d'évaluation des interventions complexes, comme l'**essai contrôlé randomisé** (ECR), sont les méthodes de référence car, fortes d'une grande validité interne, elles cherchent à déterminer les effets d'une intervention. Cependant, elles ne tiennent pas compte de la manière dont les éléments de cette intervention agissent ensemble ou séparément pour produire des effets. Elles sont donc peu adaptées en termes de validité externe ou de transférabilité. Dans le cas de l'étude des comportements de santé, le résultat sera fortement dépendant des déterminants de santé (caractéristiques individuelles, de l'environnement culturel et social et des systèmes de santé). Au-delà de la question de l'efficacité se pose donc celui de son interprétation. Aussi, doit être posée la question de la faisabilité, de l'acceptabilité, de l'adaptabilité et de la pertinence économique de telles interventions ainsi que de la transférabilité de leurs résultats dans d'autres contextes (269)**.** L'analyse de ce type d'intervention complexe nécessite donc l'approche mixte quantitative et qualitative que nous avons adoptée.

Le **critère de jugement principal** était la « consommation de produits non frais » et non la concentration en biomarqueurs. Une comparaison avant/après des concentrations en biomarqueurs d'exposition aurait pu être un critère de jugement principal pertinent, comme le suggère l'étude menée en Californie par Rudel et coll. (270), dans laquelle une alimentation dépourvue d'emballages délétères durant trois jours avait conduit à une diminution significative des concentrations urinaires des métabolites du BPA, passant d'une moyenne de 3,7 ng/mL à 1,2 ng/mL. Cependant, des études suggèrent que les concentrations urinaires en BPA peuvent varier au cours de la grossesse (271,272), les concentrations urinaires en PB étant en revanche peu impactées (273). Ces études n'ont pas exploré les modifications d'habitudes de consommation ayant pu survenir entre deux prélèvements. Ainsi, il est difficile de conclure que les variations de concentrations urinaires sont uniquement dues

à la physiologie de la grossesse. Le colostrum, qui commence à se constituer dès le milieu de la grossesse (274), pourrait être un bon biomarqueur d'exposition cumulée de la grossesse à des molécules lipophiles comme le BPA, les Clx-BPA et les PB. Cependant c'est une matrice rare et difficile à prélever dans les conditions requises pour éviter les contaminations par le BPA (prélèvement manuel, sans gants, ni tire-lait) ; un seul prélèvement peut ainsi être effectué. C'est pour ces raisons que la comparaison avant/après des biomarqueurs d'exposition dans les urines ainsi que les dosages dans le colostrum ne constituent pas un critère de jugement principal mais des **critères de jugements secondaires** dans l'étude PREVED.

Les prélèvements ponctuels d'urines, aussi appelés « spots », sont peu contraignants et permettront la meilleure acceptabilité de l'étude par la femme enceinte. La récupération des urines de 24h pourrait être préférable, ce mode de prélèvement n'étant pas influencé par le moment de la journée ; cependant, d'après la littérature, les prélèvements urinaires ponctuels permettent d'apprécier raisonnablement l'imprégnation en BPA et en PB pendant la grossesse (273,275–277).

Des précautions prises pour éviter les biais ont été prises. Notre étude a veillé à minimiser les **biais d'information** malgré l'absence d'aveugle car les pratiques et comportements de l'enquêteur sont susceptibles de varier au cours des visites, selon le groupe de randomisation. C'est pour cette raison que l'étude PREVED a privilégié l'hétéro-administration des questionnaires par un unique enquêteur, une technicienne de recherche clinique spécialement formée et guidée par un document d'entretien standardisé (Annexe 4) muni d'un photo-langage® (Annexe 5). Notre étude a veillé à minimiser les **biais de sélection** grâce aux infirmières spécialement formées de la PMI de la Vienne. En effet, les personnes aux niveaux socioéconomiques les plus élevés sont plus enclines à participer à ce genre d'étude donc nous avons demandé aux SF de la PMI de faciliter recrutement des femmes enceintes en situation de défaveur sociale. Il restera au moment de l'analyse à ajuster sur des **facteurs de confusion** qui influent sur les dimensions psychosociales et qui auront été mises en évidence dans cette thèse.

Le travail décrit dans ce chapitre est le fruit de collaborations et d'échanges au long cours. Au cours de ce travail l'auteur de cette thèse a été impliqué dans les diverses étapes conceptuelles de l'étude

PREVED, dont l'investigateur principal est le Dr Albouy-Llaty.

Sous la supervision de ses directeurs, l'auteur de la présente thèse a participé activement aux étapes conceptuelles de l'étude PREVED. Il en a rédigé le protocole à l'attention du Comité de Protection des Personnes et du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé en vue d'obtenir les autorisations réglementaires requises pour débuter l'étude, ainsi qu'à l'occasion d'appels à projets.

À l'initiation du projet PREVED, l'auteur a collaboré avec les membres du groupe DisProSE dans la conception de l'intervention d'EPS et la validation de son contenu.

L'auteur a conçu le questionnaire psychosocial ainsi que ses annexes (guide de l'enquêteur et photo-langage®) (Annexes 3, 4 et 5), nécessaires à l'évaluation du premier critère de jugement secondaire. Il a aussi actualisé le questionnaire sociodémographique de consommation à partir de celui utilisé pour l'étude EDDS, nécessaire à l'évaluation du critère du jugement principal et du quatrième critère de jugement secondaire.

L'auteur a développé et validé les méthodes de dosage des PB dans les urines et le colostrum et a pris part à la validation de la méthode de dosage du BPA et des Clx-BPA dans les urines, nécessaires à l'évaluation des deuxième et troisième critères de jugement secondaires.

L'auteur a calculé le nombre de sujets nécessaires et participé à la randomisation des premières participantes de l'étude. Il a aussi contribué à la définition des techniques de modification de comportements retenues pour PREVED.

Ce chapitre fait l'objet d'un manuscrit en tant que premier auteur (Annexe 10) :

S.ROUILLON, H.EL FELLAH EL OUAZZANI, J-B.HARDOUIN, L.ENJALBERT, L.SIEFER-RIVIERE, A.DUPUIS, N.VENISSE, A-S.GOURGUES, S.RABOUAN, THE DISPROSE-GROUP, V.MIGEOT, M.ALBOUY-LLATY :
« Perinatal environmental health education intervention to reduce exposure to endocrine disruptors: study protocol of PREVED cohort and assessment tools »

CHAPITRE III : MÉTHODES DE DOSAGE ULTRASENSIBLES PERMETTANT LA QUANTIFICATION DU BISPHÉNOL-A, DE SES DÉRIVÉS CHLORÉS ET DES PARABÈNES DANS LES URINES ET LE COLOSTRUM

Ce chapitre détaille les méthodes de dosage du BPA, des Clx-BPA et des PB dans les urines et le colostrum de femmes enceintes, requises pour l'étude PREVED. Nous commencerons par rapporter le développement de 2 méthodes de dosage ultrasensibles des 4 principaux PB par chromatographie liquide ultra haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (UHPLC-MS/MS), une adaptée aux urines et l'autre au colostrum. Les méthodes employées et maîtrisées par notre équipe pour le dosage du BPA et de ses dérivés chlorés dans l'urine et le colostrum seront ensuite décrites (84,160). Enfin, nous validerons l'utilisation de ces méthodes sur un échantillon d'une cohorte de femmes enceintes dont le déroulement a présenté des similitudes avec l'étude PREVED, l'étude EDDS (Endocrine Disruptor Deux-Sèvres).

Contexte

Les femmes enceintes sont exposées au BPA et aux Clx-BPA à la fois par la voie cutanée, par le biais de l'eau utilisée pour les douches par exemple et par la voie orale à travers la consommation d'eau de boisson, qui est principalement de l'eau du robinet (258). De plus, les femmes utilisent davantage de cosmétiques et de produits de soins personnels que les hommes (278) et seulement une faible proportion des femmes ont l'intention de changer leurs habitudes de consommation pendant la grossesse (279), restant potentiellement exposées à des niveaux importants de PB. C'est pour cela que le biomonitoring de PE en mélanges reste essentiel, particulièrement depuis qu'une récente étude *ex-vivo* a suggéré qu'une exposition à des mélanges de PE pouvait exercer des effets synergiques néfastes sur des testicules fœtaux humains pour des doses plus faibles que celles auxquelles ces effets surviennent habituellement lors d'une exposition à chaque molécule du mélange prise séparément (40). Plusieurs études récentes ont évalué l'exposition de femmes enceintes à des mélanges de PE, *via* l'analyse d'urines (280–283) et de colostrum (284). Cependant, à l'exception d'une étude ayant porté sur un échantillon de 10 femmes enceintes (160), il n'existe à notre connaissance aucune autre étude qui n'ait étudié les Clx-BPA sur un grand nombre d'urines de femmes enceintes. La présence de Clx-BPA dans le lait maternel ou colostrum a été évaluée au cours de 4 études (83,84,157,158), mais une seule a porté sur le mélange BPA, Clx-BPA et PB dans le lait maternel (158). À notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'exposition conjointe au BPA, aux Clx-BPA et aux PB dans le colostrum.

Considérant tous ces éléments et compte tenu des objectifs analytiques de PREVED, cette partie de nos travaux a pour but de valider des méthodes de dosage rendant compte de l'exposition de femmes enceintes à ces phénols environnementaux, *via* la quantification de leurs formes non conjuguées dans les urines et le colostrum, à l'aide de méthodes analytiques ultrasensibles.

I. DEVELOPPEMENT DE MÉTHODES DE DOSAGE ULTRASENSIBLES PERMETTANT LA QUANTIFICATION DES PARABÈNES DANS LES URINES ET LE COLOSTRUM

1. Matériels et méthodes

1.1. Produits chimiques et réactifs

Le méthylparabène (CAS 99-76-3), l'éthylparabène (CAS 120-47-8), le propylparabène (CAS 94-13-3) et le butylparabène (CAS 94-26-8) ont été commandés chez Sigma-Aldrich Inc. (St. Louis, USA). Le méthylparabène-d4 (MePB-d4, CAS 362049-51-2), l'éthylparabène-d5 (EtPB-d5, CAS 126070-21-1), le propylparabène-d7 (PrPB-d7, CAS 1249820-92-7) et le butylparabène-d9 (BuPB-d9, CAS 1216904-65-2) ont été obtenus auprès de LGC Standards (Molsheim, France). Ces composés avaient une pureté de 99%.

Le méthanol, l'acétonitrile et l'eau utilisés pour les analyses étaient de qualité UHPLC-MS et obtenus auprès de Carlo Erba (Val de Reuil, France). L'acétate d'éthyle Picograde® était de qualité adaptée à l'analyse de résidus et fourni par LGC Standards (Molsheim, France). Le formiate d'ammonium et la solution d'acide formique avaient des puretés respectives supérieures à 99.995% et de 99% et ont été respectivement obtenus auprès de Sigma-Aldrich (Saint-Quentin Fallavier, France) et Carlo Erba (Val de Reuil, France). L'ammoniaque concentrée à 32% a été commandée chez Merck KGaA (Darmstadt, Germany).

Tous les solvants et réactifs ont été testés à la recherche d'une contamination potentielle par les composés à doser.

1.2. Préparation des réactifs et des solutions standard

Une solution de formiate d'ammonium à 1 M et une solution d'ammoniaque diluée au 1/40 ont été préparées extemporanément.

Les solutions de stockage de chaque PB (MePB, EtPB, PrPB et BuPB) et de leurs étalons internes deutérés (MePB-d4, EtPB-d5, PrPB-d7 et BuPB-d9) ont été préparées par dissolution de poudres dans du méthanol à la concentration de 1000 µg/mL. Toutes les solutions étaient stockées à -20°C.

Les solutions standard ont été obtenues par dilution des solutions de stockage dans le méthanol de façon à obtenir des concentrations de 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 et 32 ng/mL en PB et de 16 ng/mL en étalons internes deutérés. Les solutions standard ont été préparées extemporanément.

1.3. Préparation des échantillons

1.3.4. Méthode de dosage urinaire

Du fait d'une contamination basale importante de l'urine humaine par au moins l'un des quatre PB étudiés, nous avons eu recours à de l'urine synthétique pour la préparation des blancs, des points de la gamme de calibration et des contrôles internes de qualité. L'urine synthétique utilisée a été préparée conformément à la littérature (285), dont la formule est détaillée au tableau 13.

Tableau 13 : Composition de l'urine synthétique utilisée (285)

Composant	Concentration (mmol/L)
$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	3,2
NaCl	78,7
Na_2SO_4	16,2
$Na_3(C_6H_5O_7) \cdot 2H_2O$	2,6
KCl	21,5
$C_4H_7N_3O$	9,7
$CaCl_2 \cdot 2H_2O$	4,4
KH_2PO_4	30,9
NH_4Cl	18,7
$(NH_2)_2CO$	417
$Na_2(COO)_2$	0,15
$C_6H_8O_6$	0,57

Deux-cents microlitres d'urine synthétique (ou d'urine de femme enceinte) ont été surchargés par 20 µL de solution standard (ou de méthanol pour les blancs et les urines des femmes enceintes) et 20 µL de solution d'étalons internes. Cent-vingt microlitres de solution de formiate d'ammonium 1 M ont été ajoutés pour maintenir des conditions de pH favorables et les échantillons ont été vortexés.

Une extraction liquide/liquide a ensuite été effectuée par l'ajout de 1,2 mL d'acétate d'éthyle. Après 5 minutes d'agitation au vortex suivies de 10 minutes de centrifugation, le surnageant a été récupéré et évaporé sous un léger flux d'azote à 37°C.

Les extraits secs obtenus ont été resolubilisés dans 200 µL d'un mélange acétonitrile/eau (10:90, v:v) et 20 µL ont été injectés dans le système UHPLC-MS/MS.

Les points de la gamme de calibration s'étendaient de 0,025 à 3,2 ng/mL (0,025, 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8, 1,6 et 3,2 ng/mL).

1.4.2. Méthode de dosage dans le colostrum

Le colostrum est une matrice rare, excrétée uniquement pendant les 3 à 4 premiers jours suivant l'accouchement. La mise au point de méthode requérant d'importantes quantités de matrices, nous avons eu recours au lait maternel pour les étapes de développement.

Cinq-cents microlitres de lait maternel (ou de colostrum) ont été surchargés par 50 µL de solution standard (ou de méthanol pour les blancs et les colostrums) et 50 µL de solution d'étalons internes puis vortexés. Vingt microlitres de la solution d'ammoniaque diluée ont été ajoutés afin d'atteindre des conditions de pH optimales pour l'extraction des PB. Après une nouvelle agitation au vortex, 2 mL d'eau ont été ajoutés à chaque échantillon afin de les diluer en vue de faciliter l'extraction solide/liquide. Cette extraction a été menée au moyen de cartouches Oasis MAX ® 3cc comportant 60 mg de phase solide (Waters, Milford, USA). Les cartouches ont été conditionnées par 2 mL de méthanol suivis de 2 mL d'eau. L'échantillon a ensuite été déposé. Les cartouches ont été lavées par 2 mL d'un mélange eau/ammoniaque à 2% (v/v) puis par 1 mL de méthanol. Après une étape de séchage de 15 min, les PB ont été élués par 1 mL d'un mélange méthanol/acide formique à 2% (v/v) et l'éluat a été évaporé sous un léger flux d'azote à 37°C.

Les extraits secs obtenus ont été resolubilisés dans 100 µL d'un mélange acétonitrile/eau (10:90, v:v) et 10 µL ont été injectés dans le système UHPLC-MS/MS.

Les points de la gamme de calibration s'étendaient de 0,025 à 3,2 ng/mL (0,025, 0,05, 0,1, 0,4, 1,6 et 3,2 ng/mL).

1.4. Analyse par UHPLC-MS/MS

1.4.1. Système UHPLC-MS/MS employé

Le système UHPLC-MS/MS était constitué par un module chromatographique UPLC Acquity® H Class (Waters, Milford, USA), couplé à un spectromètre de masse triple quadrupôle Xevo® TQ-S (Waters, Milford, USA).

1.4.2. Séparation chromatographique des composés

1.4.2.1. Méthode de dosage urinaire

La séparation chromatographique des PB a été effectuée sur colonne chromatographique Acquity® BEH C18 (1.7 µm de diamètre de particule, 2.1 × 100 mm, Waters, Milford, USA). La colonne était maintenue à 40°C et parcourue par un gradient binaire de phase mobile à un débit de 0,35 mL/min.

La phase mobile consistait en un mélange acétonitrile/eau (10:90, v:v) (A) et d'acétonitrile (B). Le gradient était le suivant : 100% de A de 0,0 à 1,0 min ; ensuite la proportion de B augmentait de façon linéaire pour atteindre 20% à 4,0 min et réaugmentait une nouvelle fois de façon linéaire jusqu'à atteindre un plateau à 98,6% de B à 7,0 min, maintenu jusqu'à 8,0 min, pour revenir aux conditions initiales à 8,1 min jusqu'à 10,5 min.

1.4.2.2. Méthode de dosage dans le colostrum

Tout comme pour le développement du dosage des PB dans l'urine synthétique, la séparation chromatographique des PB dans le lait de femme a été effectuée sur colonne chromatographique Acquity® BEH C18 (1.7 µm de diamètre de particule, 2.1 × 100 mm, Waters, Milford, USA). La colonne était maintenue à 40°C et parcourue par un gradient binaire de phase mobile à un débit de 0,35 mL/min.

La phase mobile était identique à celle utilisée pour le développement du dosage des PB dans l'urine synthétique, et consistait en un mélange acétonitrile/eau (10:90, v:v) (A) et d'acétonitrile (B). Le gradient, différent, était le suivant : 100% de A de 0,0 à 1,0 min ; ensuite la proportion de B augmentait de façon linéaire pour atteindre 20% à 4,0 min et réaugmentait une nouvelle fois de façon linéaire pour atteindre 55% à 7,5 min puis 95% à 8,0 min, jusqu'à atteindre un plateau à 98,6% de B à 9,0 min, maintenu jusqu'à 9,5 min, pour revenir aux conditions initiales à 9,6 min jusqu'à 10,5 min.

1.4.3. Détection des composés par spectrométrie de masse en tandem

Le détecteur MS/MS était couplé à une source d'ionisation électrospray (ElectroSpray Ionisation interface, ESI) en mode d'ionisation négative. Pour toutes les analyses, les paramètres optimisés de

la source étaient : température de la source à 150°C, température de désolvatation à 550°C, débit de gaz du cône à 150 L/h, débit du gaz de désolvatation (azote) à 800 L/h, potentiel du capillaire à -2,5 kV. Les composés à analyser étaient quantifiés en mode Multiple Réaction Monitoring (MRM). Les transitions spécifiques des précurseurs et les paramètres spectrométriques retenus sont présentés dans le tableau 14 pour l'urine synthétique et dans le tableau 15 pour le lait maternel. La quantification des composés était basée sur la première transition et la seconde transition servait à confirmer que le composé détecté était bien celui recherché.

Tableau 14 : Paramètres spectrométriques des parabènes dans l'urine synthétique

Composé	Temps de rétention (min)	Transition MRM (m/z)	Tension de cône (V)	Énergie de collision (V)
MePB	5,73	151,0 -91,9	40	18
		151,0-136,0	40	14
MePB-d4	5,70	155,0-96,0	42	20
		155,0-140,0	42	20
EtPB	6,53	165,0-92,0	36	18
		165,0-136,8	36	14
EtPB-d5	6,51	170,0-91,9	8	20
		170,0-135,6	8	16
PrPB	6,98	179,1-92,0	48	24
		179,1-136,8	48	14
PrPB-d7	6,96	186,1-91,9	10	20
		186,1-136,0	10	16
BuPB	7,32	193,1-92,0	14	26
		193,1-136,3	14	16
BuPB-d9	7,30	202,2-91,9	6	24
		202,2-136,0	6	18

Tableau 15 : Paramètres spectrométriques des parabènes dans le lait maternel

Composé	Temps de rétention (min)	Transition MRM (m/z)	Tension de cône (V)	Énergie de collision (V)
MePB	5,48	151,0 -91,9	40	18
		151,0-136,0	40	14
MePB-d4	5,44	155,0-96,0	42	20
		155,0-140,0	42	20
EtPB	6,77	165,0-92,0	36	18
		165,0-136,8	36	14
EtPB-d5	6,72	170,0-91,9	8	20
		170,0-135,6	8	16
PrPB	7,75	179,1-92,0	48	24
		179,1-136,8	48	14
PrPB-d7	7,70	186,1-91,9	10	20
		186,1-136,0	10	16
BuPB	8,54	193,1-92,0	14	26
		193,1-136,3	14	16
BuPB-d9	8,50	202,2-91,9	6	24
		202,2-136,0	6	18

1.5. Validation des méthodes

La validation des critères que nous avons retenus dans les matrices urine synthétique et lait maternel a été menée conformément aux recommandations internationales de l'EMA (214), de la FDA (213), de l'ICH (212), de NORMAN (211) et de la littérature (286,287).

1.5.1. Définition de la limite de détection

La limite de détection (LOD) a été définie comme correspondant à 3 fois l'écart-type de la valeur des aires brutes obtenues lors de l'analyse de 5 blancs urine synthétique et de 5 blancs lait maternel (211).

1.5.2. Définition de la limite de quantification (LOQ)

La limite de quantification (LOQ) a été définie comme étant le plus bas point de la gamme de calibration pour lequel l'erreur sur la précision, exprimée par le coefficient de variation (CV) était inférieure à 20%. Ce point devait avoir une justesse, exprimée par le biais, dont l'erreur était comprise entre -20% et 20%.

1.5.3. Courbes de calibration

Des courbes de calibration ont été étudiées sur 6 jours pour chaque PB étudié et comportaient 8 points de calibration préparés dans de l'urine synthétique. Dans le lait maternel, 6 points de calibration pour le dosage de l'EtPB et du PrPB et 5 pour le MePB et le BuPB ont été utilisés, conformément aux recommandations de l'ICH (212). Cinq blancs matrice étaient analysés à chaque séquence d'analyse. La pente de la courbe, l'ordonnée à l'origine et les coefficients de détermination ont été rapportés, conformément aux recommandations de l'EMA (214).

1.5.4. Justesse et précision : répétabilité (intra-journalière) et fidélité intermédiaire (inter-journalière)

La justesse et la précision ont été évaluées par des contrôles de qualité internes, par surcharge de matrice (urine et urine synthétique) à des concentrations correspondant à des niveaux bas, moyens et hauts de la gamme de calibration. Les contrôles de qualité ont été réalisés à partir de solutions standard différentes de celles préparées pour la gamme de calibration.

Quatre niveaux de concentration ont été retenus à 0,025, 0,05, 0,2, et 1,6 ng/mL pour la méthode urinaire et à 0,025, 0,05, 0,4, et 3,2 ng/mL pour la méthode dans le colostrum. La concentration du contrôle bas correspondait à celle de la LOQ. La méthode a été validée en évaluant la justesse et la précision (i) par répétition de 5 contrôles identiques au cours d'une même journée (répétabilité) et (ii) par analyse de contrôles de 5 séquences sur 5 jours (fidélité intermédiaire). Les erreurs absolues de justesse et de précision ne doivent pas excéder 20% pour le contrôle bas et 15% pour les autres niveaux de contrôle (214).

1.5.5. Optimisation des méthodes

1.5.5.1. Méthode urinaire

L'urine est sujette à des effets de matrice, et l'amplitude de ces effets peut varier en raison des variations dans les proportions des composés qui la compose (protéines, sels, sucres, lipides) d'un individu à l'autre (288). Notre méthode étant développée dans de l'urine synthétique, des contrôles de qualité internes ont été réalisés dans de l'urine humaine sur trois jours à la manière d'une fidélité intermédiaire, conjointement aux gammes de calibration et aux contrôles de qualité internes réalisés dans l'urine synthétique, dans le but de démontrer que les effets de matrice étaient comparables d'une matrice à l'autre et que notre méthode était adaptée au dosage des PB dans les urines humaines (218,219). Ces effets ont été évalués par la précision et la justesse de ces contrôles dans l'urine humaine aux concentrations 0,2 et 1,6 ng/mL.

1.5.5.2. Méthode dans le colostrum

Le lait maternel étant une matrice complexe, des composés interférents sont susceptibles d'éteindre le signal des PB, contribuant alors fortement à un effet de matrice délétère. Les conséquences observables sont alors (i) une augmentation, (ii) une diminution, voire (iii) une extinction totale du signal, rendant alors impossible tout quantification. L'optimisation du gradient analytique est une solution permettant de limiter ces effets de matrice délétères en faisant varier les temps de rétention des composés d'intérêt par rapport aux composés interférents. Les variations d'effets de matrice ont été observées par infusion post-colonne des composés (287) : de la matrice a été injectée dans le système analytique et une solution contenant des PB et leurs étalons internes a été infusée simultanément en aval de la colonne analytique. Le signal obtenu reflétait le signal pour chaque PB tout le long de l'injection. Des variations dans l'intensité de ce signal étaient observées en

fonction de l'élution des composés interférents contenus dans la matrice et comparées au temps de rétention attendu pour chaque PB.

1.5.6. Rendement d'extraction, effets de matrice et efficacité globale

Ces 3 paramètres ont été évalués simultanément (286). Une première série (A) consistait à surcharger en analytes des échantillons d'urine synthétique à des concentrations correspondant à celles des contrôles de qualité interne et à les extraire. Une seconde série (B) consistait à extraire des blancs urine synthétique puis à les surcharger en analytes. Enfin une troisième série (C) consistait à analyser des standards dans le solvant. Le signal obtenu pour cette dernière série représentait une référence avec un rendement théorique de 100% et aucun effet de matrice. Une fois les aires des signaux mesurés pour chaque série il a été possible de calculer (en pourcentage) : le rendement d'extraction : A/B x 100, le signal restant après application de l'effet de matrice : B/C x 100 et l'efficacité globale (ou recouvrement) : A/C x 100. L'étude de ces paramètres a été effectuée sur les 2 plus hauts niveaux de contrôle choisis pour les gammes de calibration (0,2, et 1,6 ng/mL).

L'étude de ces paramètres a été effectuée sur les 2 plus hauts niveaux de contrôle choisis pour les gammes de calibration (0,2, et 1,6 ng/mL pour l'urine synthétique et 0,4, et 3,2 ng/mL pour le lait maternel).

Lorsque le lait maternel utilisé présentait des contaminations, les aires obtenues pour les séries (A) et (B) ont été corrigées par la moyenne de l'aire obtenue pour 5 blancs laits maternels. À la condition que les rendements, effets de matrice et efficacité globale soient comparables pour chaque PB et leur étalon interne deutéré correspondant, les résultats seront présentés en pourcentage de réponse corrigée par les blancs.

2. Résultats

2.1. Méthode urinaire

2.1.1. Limite de quantification (LOQ)

La LOQ a été validée à 0,025 ng/mL pour chacun des PB analysés. Justesse et précision sont présentées dans le tableau 17.

Un exemple de chromatogramme obtenu à la LOQ est présenté à la figure 17.

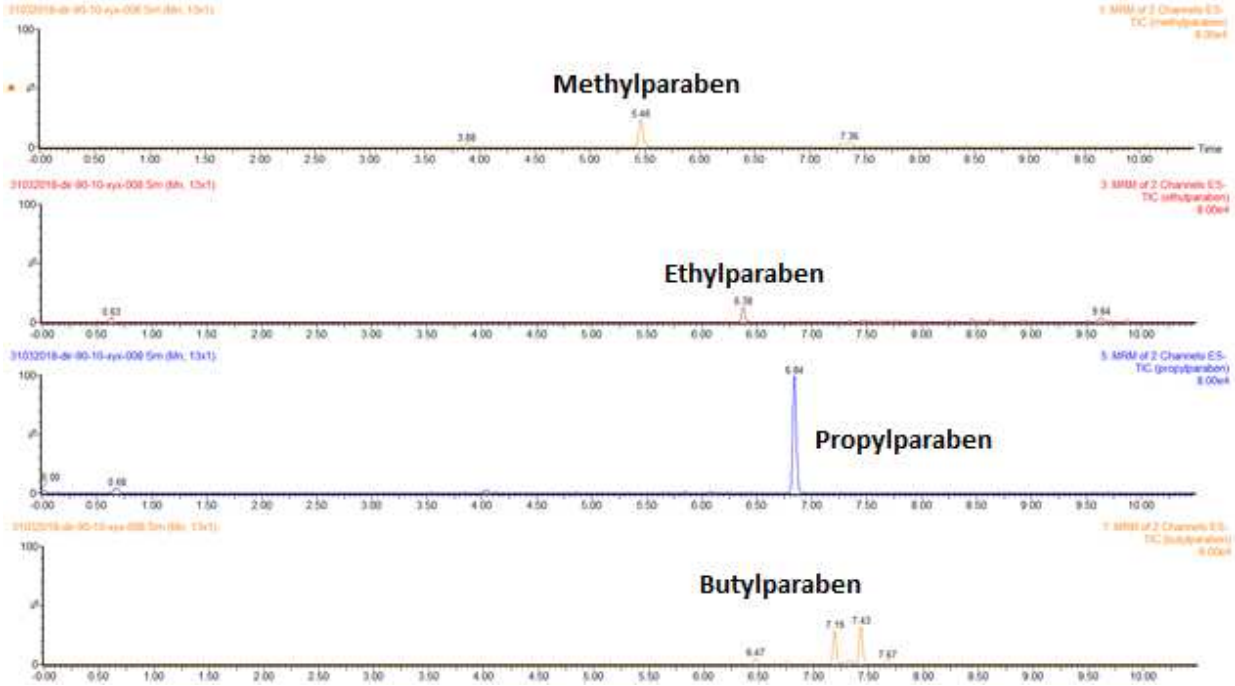


Figure 17 : Chromatogramme obtenu à la LOQ des quatre parabènes (0,025 ng/mL)

Le chromatogramme d'un blanc urine synthétique est présenté à la figure 18.

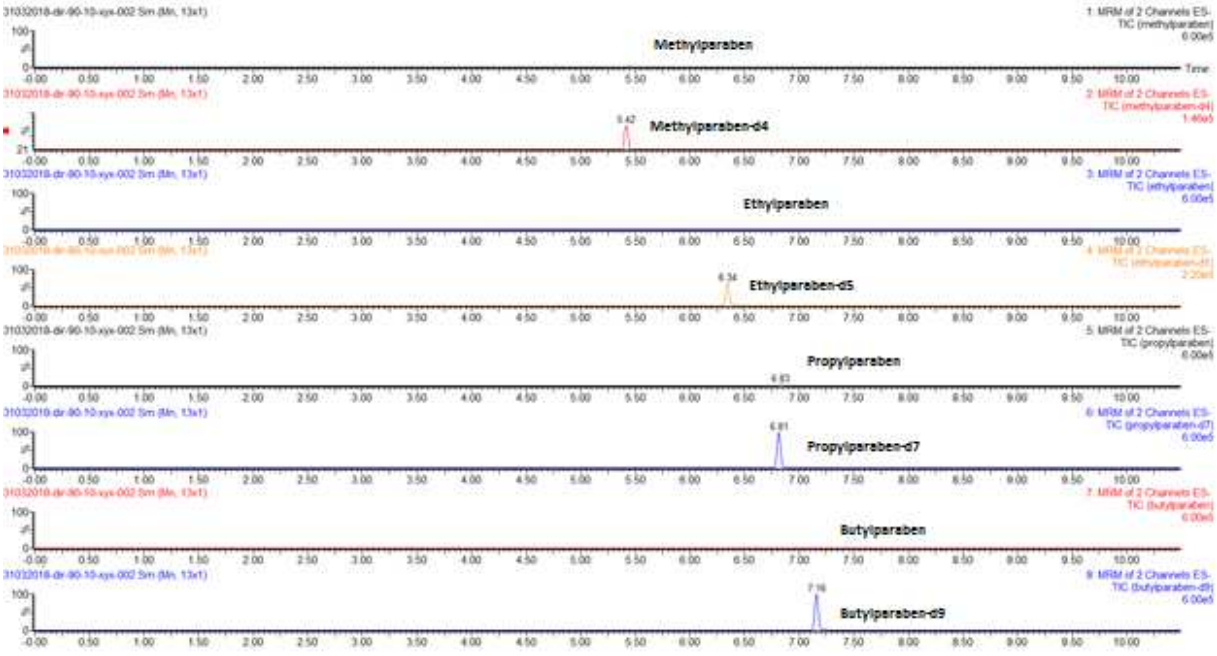


Figure 18 : Chromatogramme d'un blanc urine synthétique

2.1.2. Courbes de calibration

Les valeurs moyennes pour la pente, l'ordonnée à l'origine et les coefficients de détermination r^2 pour les courbes de calibration sont présentées dans le tableau 16.

Tableau 16 : Valeurs moyennes obtenues pour la pente, l'ordonnée à l'origine et le coefficient de détermination r^2 des courbes de calibration des parabènes dans l'urine synthétique (n=6)

Composé	MePB	EtPB	PrPB	BuPB
Pente	0,7476	0,7044	0,7364	0,8846
écart-type	0,1398	0,1009	0,1118	0,0727
ordonnée à l'origine	0,0365	0,0192	0,0250	0,0172
écart-type	0,0140	0,0024	0,0070	0,0067
r^2	0,9938	0,9968	0,9941	0,9936
écart-type	0,0042	0,0014	0,0030	0,0032

2.1.3. Justesse et précision : répétabilité et fidélité intermédiaire

Les résultats de justesse et de précision de la répétabilité et de la fidélité intermédiaire sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17 : Précision pour les quatre parabènes dans l'urine synthétique, exprimée par le coefficient de variation (CV), et justesse, exprimée par le biais (n=5).

		Contrôle bas (0,025 ng/mL)				Contrôle moyen 1 (0,050 ng/mL)				Contrôle moyen 2 (0,200 ng/mL)				Contrôle haut (1,600 ng/mL)			
Composé		MePB	EtPB	PrPB	BuPB	MePB	EtPB	PrPB	BuPB	MePB	EtPB	PrPB	BuPB	MePB	EtPB	PrPB	BuPB
Répétabilité	Moyenne (ng/mL)	0,027	0,023	0,024	0,021	0,051	0,043	0,051	0,055	0,204	0,192	0,185	0,200	1,595	1,541	1,477	1,592
	CV (%)	4,2	15,6	8,8	14,3	8,1	9,0	9,1	6,3	8,7	3,2	3,3	4,5	5,3	5,3	1,5	6,8
	Biais (%)	9,6	-6,4	-5,6	-15,2	2,4	-13,2	2,8	9,2	1,9	-4,1	-7,4	-0,1	-0,3	-3,7	-7,7	-0,5
Fidélité intermédiaire	Moyenne (ng/mL)	0,022	0,021	0,025	0,025	0,052	0,048	0,053	0,052	0,212	0,194	0,202	0,206	1,515	1,612	1,539	1,617
	CV (%)	8,7	14,3	15,7	7,8	9,7	12,1	5,0	6,3	5,8	14,1	4,6	8,6	8,0	7,4	9,0	2,2
	Biais (%)	-11,2	-14,4	-1,6	-0,8	4,0	-3,2	6,0	3,6	6,0	-3,1	0,8	2,8	-5,3	0,8	-3,8	1,1

2.1.4. Comparaison des effets de matrice dans l'urine humaine et l'urine synthétique

La justesse et la précision pour les contrôles réalisés dans l'urine humaine sont présentées dans le tableau 18.

Tableau 18 : Précision pour les quatre parabènes dans l'urine humaine, exprimée par le coefficient de variation (CV), et justesse, exprimée par le biais (n=3, fidélité intermédiaire).

	Contrôle moyen 2 (0,200 ng/mL)				Contrôle haut (1,6 ng/mL)			
Composé	MePB	EtPB	PrPB	BuPB	MePB	EtPB	PrPB	BuPB
Moyenne (ng/mL)	0,23	0,22	0,21	0,20	1,74	1,68	1,59	1,52
CV (%)	5,7	10,6	1,8	14,8	4,8	6,4	3,6	9,3
biais (%)	15,0	11,3	2,5	0,8	8,6	5,0	-0,9	-5,0

2.1.5. Rendement d'extraction, effets de matrice et recouvrement

Les estimations des rendements, de l'effet de matrice et du recouvrement sont présentées dans le tableau 19.

Tableau 19 : Rendements, effets de matrice et recouvrement de l'extraction des parabènes et de leurs étalons internes dans l'urine synthétique (exprimés en pourcentage)

Composé	Concentration (ng/mL)					
	0,2			1,6		
	Rdt	EM	Eff	Rdt	EM	Eff
MePB	96,5	66,9	64,6	64,0	75,5	48,3
EtPB	86,5	85,2	73,7	79,5	84,8	67,4
PrPB	101,3	80,0	81,0	72,6	106,6	77,3
BuPB	87,0	103,8	90,2	83,2	100,7	83,7
MePB-d4	N/A	N/A	N/A	64,7	80,0	51,8
EtPB-d5	N/A	N/A	N/A	72,5	81,7	59,2
PrPB-d7	N/A	N/A	N/A	81,2	92,3	75,0
BuPB-d9	N/A	N/A	N/A	83,0	101,5	84,3

Rdt : rendement de l'extraction ; EM : effet de matrice ; Eff : recouvrement ; N/A : Non applicable

2.2. Méthode dans le colostrum

2.2.1. Limite de quantification (LOQ)

La LOQ a été validée à 0,025 ng/mL pour l'EtPB et le PrPB et à 0,050 ng/mL pour le MePB et le BuPB. Les résultats de justesse et de précision sont présentés dans le tableau 21.

Des exemples de chromatogrammes obtenus à la LOQ sont présentés aux figures 19 et 20.

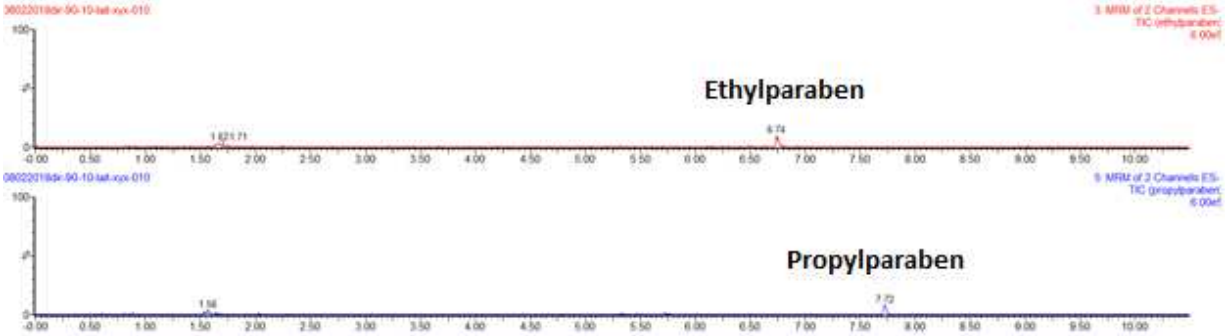


Figure 19 : Chromatogramme obtenu à la LOQ de l'éthylparabène et du propylparabène (0,025 ng/mL)

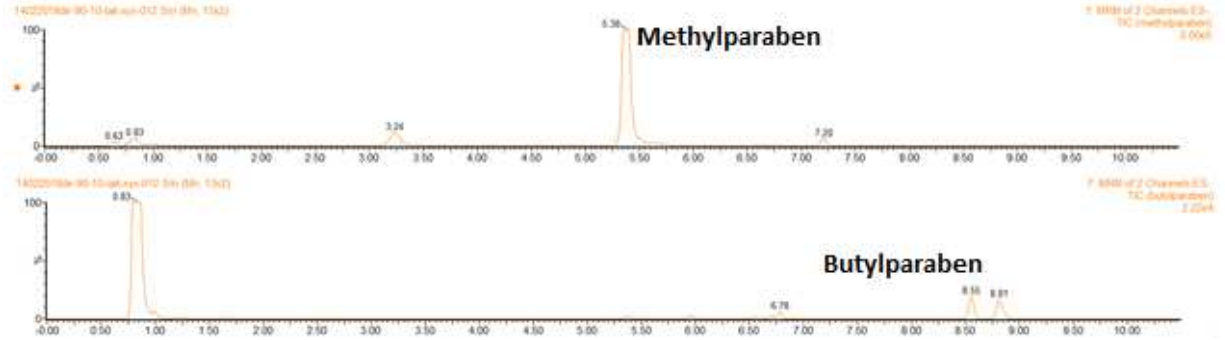


Figure 20 : Chromatogramme obtenu à la LOQ du méthylparabène et du butylparabène (0,050 ng/mL)

Un exemple de chromatogramme d'un blanc lait maternel est présenté à la figure 21.

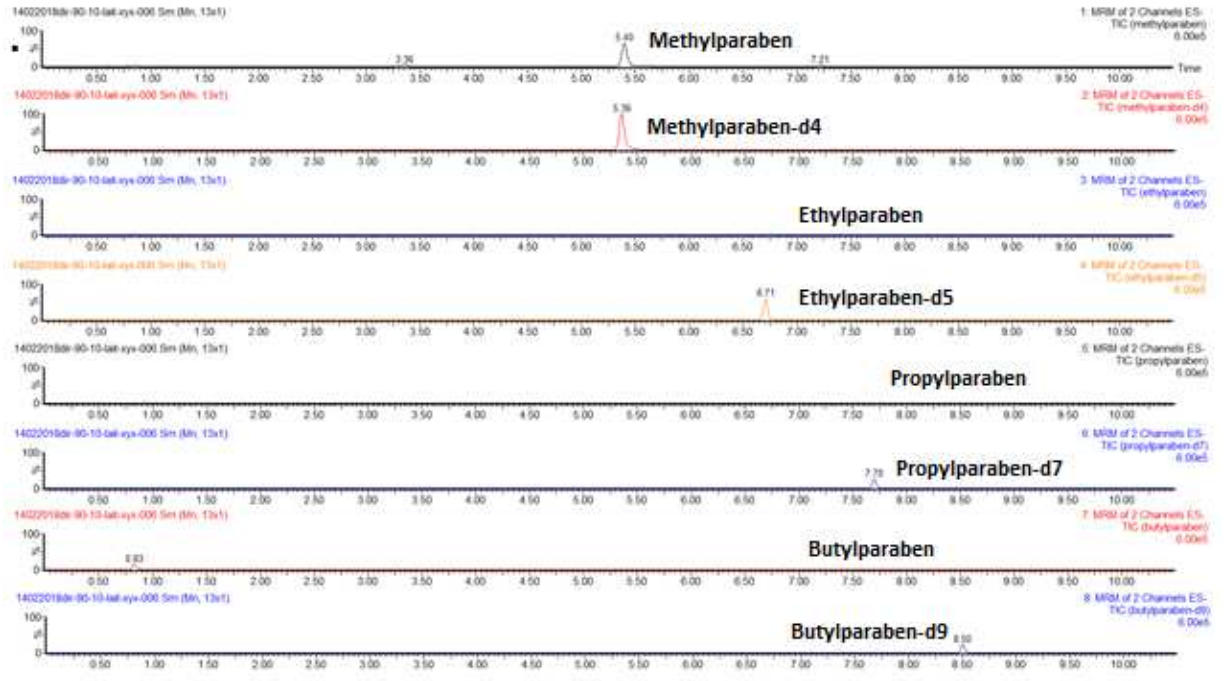


Figure 21 : Chromatogramme d'un blanc lait maternel

2.2.2. Courbes de calibration

Les valeurs moyennes pour la pente, l'ordonnée à l'origine et les coefficients de détermination r^2 pour les courbes de calibration sont présentées dans le tableau 20.

Tableau 20 : Valeurs moyennes obtenues pour la pente, l'ordonnée à l'origine et le coefficient de détermination r^2 des courbes de calibration des parabènes dans le lait maternel (n=6)

Composé	MePB	EtPB	PrPB	BuPB
pente	0,6466	0,5654	0,7664	0,8843
écart-type	0,0486	0,1953	0,2300	0,2338
ordonnée à l'origine	0,1263	0,0091	0,0742	0,0079
écart-type	0,2022	0,0091	0,0869	0,0060
r^2	0,9968	0,9969	0,9923	0,9963
écart-type	0,0030	0,0017	0,0116	0,0031

2.2.3. Justesse et précision : répétabilité et fidélité intermédiaire

Les résultats de justesse et de précision de la répétabilité et de la fidélité intermédiaire sont présentés dans le tableau 21.

Tableau 21 : Précision pour les quatre parabènes dans le lait de femme, exprimée par le coefficient de variation (CV), et justesse, exprimée par le biais (n=5)

		Contrôle bas (0,025 ng/mL)				Contrôle moyen 1 (0,050 ng/mL)				Contrôle moyen 2 (0,400 ng/mL)				Contrôle haut (3,200 ng/mL)			
Composé		MePB	EtPB	PrPB	BuPB	MePB	EtPB	PrPB	BuPB	MePB	EtPB	PrPB	BuPB	MePB	EtPB	PrPB	BuPB
Répétabilité	Moyenne (ng/mL)	N/A	0,025	0,025	N/A	0,054	0,046	0,052	0,054	0,436	0,401	0,361	0,419	3,240	3,251	2,908	3,155
	CV (%)	N/A	11,9	19,0	N/A	9,0	13,3	11,9	14,9	3,4	5,9	13,5	6,4	1,3	5,0	4,1	3,9
	Biais (%)	N/A	-0,8	0,0	N/A	7,6	-7,2	3,6	8,4	9,0	0,4	-9,9	4,7	1,2	1,6	-9,1	-1,4
Fidélité intermédiaire	Moyenne (ng/mL)	N/A	0,023	0,024	N/A	0,055	0,047	0,052	0,048	0,413	0,410	0,426	0,405	3,177	3,349	3,193	3,251
	CV (%)	N/A	11,7	12,5	N/A	8,6	14,4	5,7	9,7	5,8	9,8	5,9	4,1	3,8	7,1	5,3	3,4
	Biais (%)	N/A	-7,5	-5,1	N/A	9,5	-5,3	3,5	-4,8	3,2	2,4	6,5	1,3	-0,7	4,7	-0,2	1,6

N/A: Non applicable

2.2.4. Optimisation du gradient

Les résultats des infusions en post-colonne sont présentés à la figure 22.

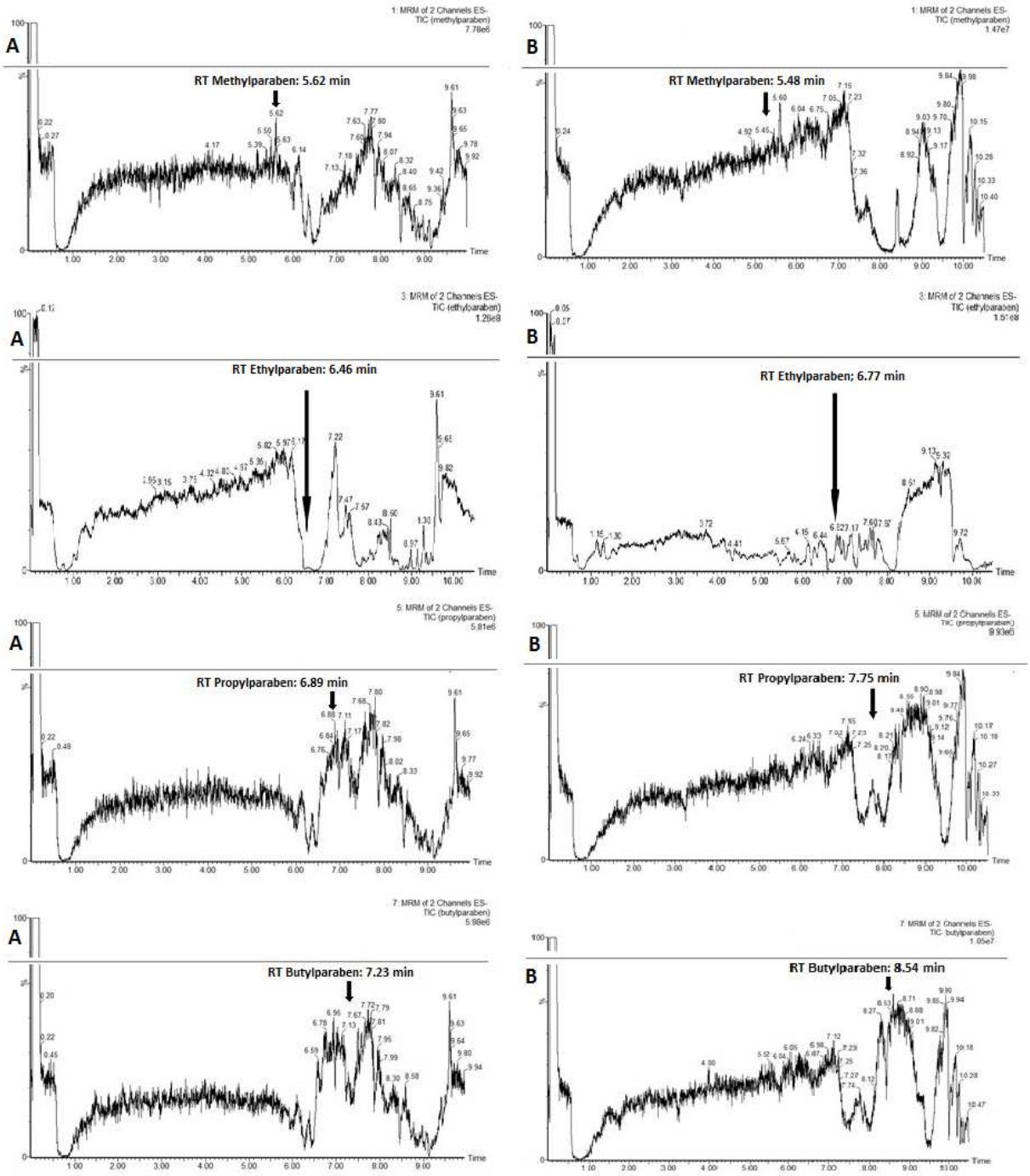


Figure 22 : Résultats des infusions en post-colonne (A) avec un gradient non optimisé ; (B) avec le gradient optimisé retenu. RT : temps de rétention

2.2.5. Rendement d'extraction, effets de matrice et recouvrement

Les estimations des rendements, de l'effet de matrice et du recouvrement sont présentées dans les tableaux 22 et 23.

Tableau 22 : Rendements, effets de matrice et recouvrement de l'extraction des parabènes dans le lait maternel (exprimés en pourcentage)

Composé	Concentration (ng/mL)					
	0,4			3,2		
	Rdt	EM	Eff	Rdt	EM	Eff
MePB	98,7	330,3	326,3	85,1	220,0	187,1
EtPB	61,2	238,4	145,8	63,1	149,1	94,0
PrPB	20,0	74,4	14,9	21,4	64,1	13,7
BuPB	68,1	103,5	70,5	53,0	68,4	36,3
MePB-d4*	N/A	N/A	N/A	70,2	230,3	161,7
EtPB-d5*	N/A	N/A	N/A	59,4	159,1	94,5
PrPB-d7*	N/A	N/A	N/A	12,4	73,3	9,1
BuPB-d9*	N/A	N/A	N/A	48,5	71,7	34,7

Rdt : rendement de l'extraction ; EM : effet de matrice ; Eff : recouvrement ; * La concentration de l'étalon interne était de 1.6 ng/mL; N/A: non applicable

Tableau 23 : Rendements, effets de matrice et recouvrement de l'extraction des parabènes dans le lait maternel (exprimés en pourcentage de la réponse corrigée)

Composé	Concentration (ng/mL)					
	0,4			3,2		
	Rdt	EM	Eff	Rdt	EM	Eff
MePB	132,1	84,7	111,9	121,1	97,2	117,7
EtPB	102,2	90,1	92,2	106,1	93,6	99,3
PrPB	71,4	110,9	79,1	174,8	86,6	151,5
BuPB	111,7	101,0	112,8	108,9	95,2	103,7

Rdt : rendement de l'extraction ; EM : effet de matrice ; Eff : recouvrement

II. MÉTHODES POUR LE DOSAGE DU BISPHÉNOL-A ET DE SES DÉRIVÉS CHLORÉS DANS LES URINES ET LE COLOSTRUM

Les méthodes analytiques employées pour le dosage du BPA et des Clx-BPA dans les urines de femmes enceintes et le colostrum ont été développées, validées et publiées par notre équipe (84,160).

1.1. Produits chimiques et réactifs

Le BPA (CAS 80-05-7) et son étalon interne deutéré, le BPA-d16 (CAS 96210-87-6) ont été obtenus auprès de Sigma-Aldrich Inc. (St. Louis, USA). Les Clx-BPA et l'étalon interne correspondant, le 2,2'-DCBPA-d12, ont été synthétisés par @rtMolecule (Poitiers, France). Les Clx-BPA (CBPA, 2,6-DCBPA, 2,2'-DCBPA, TCBPA and TTCBPA) ont été obtenus à partir du bisphénol A ou d'un précurseur dont la fonction phénol était protégée, par chloration directe par le chlorure de sulfuryle (83). La pureté obtenue pour ces composés était de 98%.

1.2. Préparation des réactifs et des solutions standard

Les solutions de stockage de chaque composé (BPA, CBPA, DCBPA, TCBPA et TTCBPA) et de leurs étalons internes deutérés (BPA-d16 pour le BPA et 2,2'-DCBPA-d12 pour les Clx-BPA) étaient préparées par dissolution de poudres dans du méthanol et à la concentration de 200 µg/mL. Toutes les solutions étaient stockées à -20°C.

Les solutions standard ont été obtenues par dilution des solutions de stockage dans le méthanol de façon à obtenir des concentrations de 2,5 5, 10, 20, 40, 80 et 160 ng/mL en BPA et dix fois inférieures en Clx-BPA, de 80 ng/mL en BPA-d16 et dix fois inférieure en 2,2'-DCBPA-d12. Les solutions standard ont été préparées extemporanément.

1.3. Préparation des échantillons

1.3.1. Urines

Les échantillons d'urines ont été préparés selon la méthode « dilute and shoot » décrite dans Grignon et al, 2016 (160). Brièvement, 300 µL d'urine humaine était surchargée par 30 µL de solution standard (ou de méthanol pour les blancs et les urines des femmes enceintes participantes) et 30 µL de solution d'étalon interne. Les échantillons ont été ensuite vortexés et 20 µL ont été analysés par SPE online-UHPLC-MS/MS (UHPLC-MS/MS couplées à une extraction en phase solide en ligne). Les points de gamme allaient de 0,25 à 16 ng/mL pour le BPA et 0,025 à 1,6 ng/mL pour les Clx-BPA (0,25/0,025, 0,5/0,05, 1/0,1, 2/0,2, 4/0,4, 8/0,8, 16/1,6 ng/mL).

1.3.2. Colostrum

Les échantillons de colostrum ont été préparés suivant la méthode décrite dans Migeot et al, 2013 (84)**.** Brièvement, 500 µL de colostrum ont été surchargés par 50 µL de solution standard (ou de méthanol pour les blancs et le colostrum des femmes participantes) et 50 µL de solution d'étalon interne. Quatre millilitres d'acétonitrile one été ajoutés et les échantillons ont été vortéxés, passés aux ultrasons et centrifugés. Le surnageant a été récupéré et évaporé sous un léger flux d'azote à 60°C. Les extraits secs ont été resolubilisés dans 1 mL d'un mélange méthanol/eau (30/70, v/v) et 20µL ont été analysés par SPE online-UHPLC-MS/MS. Les points des gammes de calibration étaient 0,4/0,04, 0,8/0,08, 1,6/0,16, 3,2/0,32, 6,4/0,64 12,8/1,28 ng/mL, pour le BPA et les Clx-BPA respectivement.

2. Validation des analyses

Pour chaque séquence d'analyse, des contrôles de qualité internes ont été réalisés à des niveaux bas (au niveau de la LOQ), médians et haut. Les pourcentages de dé*via*tion devaient être compris entre -20% et +20% pour la LOQ et -15% et+15% pour les autres niveaux de contrôle interne.

Les LOQ retenues étaient :

- 0,250 ng/mL pour le BPA dans les urines ;

- 0,025 ng/mL pour les Clx-BPA dans les urines ;

- 0,400 ng/mL pour le BPA dans le colostrum ;

- 0,080 ng/mL pour les Clx-BPA dans le colostrum.

III. VALIDATION DES MÉTHODES DÉVELOPPÉES SUR UN ÉCHANTILLON DE LA COHORTE EDDS (ENDOCRINE DISRUPTOR DEUX-SEVRES)

Nos méthodes précédemment décrites ont été validées sur un échantillon de prélèvements d'urines et de colostrum d'une cohorte de femmes enceintes, l'étude EDDS (Endocrine Disruptor Deux-Sèvres). Certaines étapes de son déroulement étaient identiques à l'étude PREVED : le mode de recrutement, les critères d'inclusion, le recueil d'un prélèvement d'urines lors d'une visite à domicile au deuxième et troisième trimestre, ainsi qu'un prélèvement de colostrum.

1. Description de la cohorte EDDS et méthodologie employée

1.1. Présentation et objectifs

L'étude EDDS est une cohorte prospective de femmes enceintes qui s'est déroulée de 2011 à 2014, dont l'objectif principal de l'étude était de comparer trois méthodes validées et non invasives d'estimation hydrique de l'exposition au BPA et aux Clx-BPA afin d'identifier la plus précise pour en estimer les apports réels : (i) mesure de biomarqueurs d'exposition (dosage dans les urines et le colostrum), (ii) administration d'un questionnaire sociodémographique de consommation couplé au monitoring de l'environnement (dosage en sortie d'usine de traitement de l'eau), (iii) administration d'un questionnaire sociodémographique de consommation couplé au monitoring individuel (dosage de l'eau du robinet du domicile). Les objectifs secondaires étaient (i) d'évaluer la relation entre exposition aux PE et issues de grossesse, comme le petit poids de naissance, et (ii) d'étudier la corrélation entre les concentrations en PE urinaires et dans le lait maternel.

1.2. Déroulement de l'étude

Le mode de recrutement et les critères d'inclusion étaient les mêmes que pour l'étude PREVED, décrits au Chapitre II, à l'exception des critères géographiques. À la différence de l'étude PREVED, le recrutement s'est déroulé dans 87 municipalités du Nord des Deux-Sèvres dont l'eau du robinet provenait d'unités de distribution approvisionnées par des stations de traitement de l'eau potable (STEP) captant uniquement des eaux superficielles.

1.3. Prélèvements analysés dans le cadre de nos travaux

Les faibles quantités de colostrum restantes après dosage du BPA et des Clx-BPA nous ont permis de rechercher les PB dans 30 échantillons de colostrum de cette cohorte. Pour cette raison, les résultats de dosage du mélange BPA, Clx-BPA et PB sont présentés dans le colostrum des 30 participantes correspondantes et dans les urines de 100 participantes arrivées au terme de l'étude.

1.4. Analyse statistique

Nos données sont présentées en moyenne, écart-type, taux de détection (en pourcentage), valeur minimum, premier et troisième quartiles, médiane et valeur maximum. Les analyses ont été menées avec le logiciel SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Une substitution par la valeur 0 (zéro) a été utilisée lorsque le composé recherché n'était pas détecté (ND). Lorsque le composé était détecté

mais en trop faible quantité pour être quantifié de manière fiable (<LOQ), une valeur de concentration égale à LOQ/√2 a été attribuée.

Nos travaux ayant pour but de tester des applications des dosages de PE dans les matrices biologiques chez la femme enceinte, des tests statistiques ont été effectués sur les urines. Ainsi, des t-tests appariés entre les urines du deuxième trimestre (U1) et du troisième trimestre (U2) ont été menés. Des tests de corrélation de Spearman ont été employés pour comparer les concentrations retrouvées en PB, en BPA et en Clx-BPA dans les urines du deuxième et du troisième trimestre. Le degré de signification retenu était de 5%.

2. Résultats des dosages dans les matrices biologiques des participantes

2.1. Colostrums

Les PE retrouvés dans le colostrum des participantes sont présentés dans le tableau 24.

Tableau 24 : Statistiques des concentrations retrouvées en bisphénol-A, en ses dérivés chlorés et en parabènes dans le colostrum

Composé (ng/mL)	n	Moyenne	Ecart-type	Détecté (%)	Minimum	Q1	Médiane	Q3	Maximum
MePB	30	1,771	2,183	27 (90)	ND	0,235	0,888	2,220	8,853
EtPB	30	0,070	0,167	15 (50)	ND	ND	<LOQ	<LOQ	0,684
PrPB	30	0,312	1,530	9 (30)	ND	ND	ND	<LOQ	8,396
BuPB	30	<LOQ	N/A	8 (27)	ND	ND	ND	<LOQ	<LOQ
∑PB (ng/mL)	30	2,162	3,386	N/A	ND	0,238	1,257	2,424	17,337
BPA	30	0,485	0,637	17 (57)	ND	ND	<LOQ	0,855	2,571
CBPA	30	<LOQ	N/A	6 (20)	ND	ND	ND	ND	0,224
DCBPA	30	<LOQ	N/A	10 (33)	ND	ND	ND	<LOQ	0,850
TCBPA	30	0,080	0,310	10 (33)	ND	ND	ND	<LOQ	1,710
TTCBPA	30	<LOQ	N/A	2 (7)	ND	ND	ND	ND	0,222
∑Clx-BPA (ng/mL)	30	0,186	0,409	N/A	ND	ND	ND	0,113	1,987

Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile ; ND : non détecté ; <LOQ : valeur inférieure à la limite de quantification ; N/A : non applicable

Le MePB est le PB le plus fréquemment détecté et présente les concentrations moyennes les plus élevées. Plus de la moitié des femmes présentaient du BPA dans leur colostrum. Le TTCBPA est le Clx-BPA le moins fréquemment détecté.

2.2. Urines

Les PE retrouvés dans les urines au deuxième et troisième trimestre sont présentés dans les tableaux 25 et 26 respectivement.

Tableau 25 : Statistiques des concentrations urinaires retrouvées en bisphénol-A, en ses dérivés chlorés et en parabènes au deuxième trimestre de la grossesse

Composé (ng/mL)	n	Moyenne	Ecart-type	Détecté (%)	Minimum	Q1	Médiane	Q3	Maximum
MePB	100	3,844	8,648	97 (97)	ND	0,219	0,616	2,206	57,840
EtPB	100	0,205	0,545	77 (77)	ND	<LOQ	<LOQ	0,113	2,781
PrPB	100	0,410	1,498	84 (84)	ND	<LOQ	<LOQ	0,165	13,680
BuPB	100	<LOQ	N/A	64 (64)	ND	ND	<LOQ	<LOQ	0,243
∑PB (ng/mL)	100	4,474	9,667	-	ND	0,269	0,745	3,102	58,983
BPA*	98	0,503	1,753	49 (50)	ND	ND	<LOQ	0,394	16,885
CBPA	100	<LOQ	N/A	34 (34)	ND	ND	ND	<LOQ	0,355
DCBPA	100	0,251	2,333	34 (34)	ND	ND	ND	<LOQ	23,343
TCBPA	100	<LOQ	N/A	35 (35)	ND	ND	ND	<LOQ	0,154
TTCBPA	100	<LOQ	N/A	18 (18)	ND	ND	ND	ND	0,853
∑Clx-BPA (ng/mL)	100	0,299	2,431	-	ND	ND	<LOQ	0,071	24,350

Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile ; ND : non détecté ; <LOQ : valeur inférieure à la limite de quantification ; N/A : non applicable ; * : données manquantes.

Tableau 26 : Statistiques des concentrations urinaires retrouvées en bisphénol-A, en ses dérivés chlorés et en parabènes au troisième trimestre de la grossesse

Composé (ng/mL)	n	Moyenne	Ecart-type	Détecté (%)	Minimum	Q1	Médiane	Q3	Maximum
MePB	100	51,043	291,898	98 (98)	ND	0,159	0,647	4,022	2813,000
EtPB	100	0,510	2,530	68 (68)	ND	ND	<LOQ	0,124	24,510
PrPB	100	0,697	2,392	81 (81)	ND	<LOQ	0,036	0,119	18,000
BuPB	100	<LOQ	N/A	60 (60)	ND	ND	<LOQ	<LOQ	0,408
∑PB (ng/mL)	100	52,274	293,946	-	0,018	0,256	0,690	4,238	2831,130
BPA*	98	0,482	1,116	45 (46)	ND	ND	ND	0,352	7,332
CBPA	100	<LOQ	N/A	26 (26)	ND	ND	ND	<LOQ	0,126
DCBPA	100	<LOQ	N/A	32 (32)	ND	ND	ND	<LOQ	0,276
TCBPA	100	<LOQ	N/A	29 (29)	ND	ND	ND	<LOQ	0,830
TTCBPA	100	<LOQ	N/A	11 (11)	ND	ND	ND	ND	0,122
∑Clx-BPA (ng/mL)	100	0,048	0,137	-	ND	ND	<LOQ	0,053	1,228

Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile ; ND : non détecté ; <LOQ : valeur inférieure à la limite de quantification ; N/A : non applicable ; * : données manquantes.

Les concentrations moyennes en MePB dans les urines des 100 participantes sont supérieures à celles des trois autres PB réunis (de l'ordre de 6 et 42 fois pour le deuxième et le troisième trimestre respectivement).

Le MePB est détecté dans plus de 97% des urines analysées. Viennent ensuite le PrPB, l'EtPB et le BuPB.

Le BPA est détecté dans la moitié des échantillons analysés (de 46 à 50%). Concernant les Clx-BPA, le TTCBPA est le moins souvent détecté.

2.3. Analyses statistiques sur les urines de 100 participantes

2.3.1. T-test apparié

Les résultats du t-test apparié sur U1 et U2 sont présentés dans le tableau 27.

Tableau 27 : t-test apparié entre U1 et U2

Composés testés	Résultat du t-test apparié
U1MePB*U2MePB	-1,62
	0,11
U1EtPB*U2EtPB	-1,18
	0,24
U1PrPB*U2PrPB	-1,06
	0,29
U1BuPB*U2BuPB	-1,44
	0,15
U1BPA*U2BPA	0,08
	0,93
U1CBPA*U2CBPA	2,07
	0,04
U1DCBPA*U2DCBPA	1,01
	0,32
U1TCBPA*U2TCBPA	-0,69
	0,49
U1TTCBPA*U2TTCBPA	1,16
	0,25

U1 : urines du deuxième trimestre ; U2 : urines du troisième trimestre

Pour chaque test, la valeur du test est présentée à la première ligne et le degré de signification est présenté à la deuxième ligne.

2.3.2. Test de corrélation

Les résultats des tests de corrélation de Spearman entre les concentrations urinaires retrouvées sont présentés dans les tableaux 28 et 29.

Tableau 28 : Tests de corrélation respectifs entre les concentrations urinaires en parabènes retrouvées (n=100)

		Urine du deuxième trimestre (U1)				Urine du troisième trimestre (U2)			
	Composé	MePB	EtPB	PrPB	BuPB	MePB	EtPB	PrPB	BuPB
U1	MePB		-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-
	EtPB	0,7028		-	-	-	-	-	-
		<,0001		-	-	-	-	-	-
	PrPB	0,5852	0,5064		-	-	-	-	-
		<,0001	**<,0001**		**-**	-	-	-	-
	BuPB	0,1717	0,2050	0,2463		-	-	-	-
		0,09	**0,04**	**0,01**		-	-	-	**-**
U2	MePB	0,2610	0,1375	0,3475	0,0778		-	-	-
		0,01	0,17	**0,0004**	0,44		-	-	-
	EtPB	0,1934	0,3153	0,2513	0,0085	0,5435		-	-
		0,05	**0,001**	**0,01**	0,93	**<,0001**		-	-
	PrPB	0,3072	0,2143	0,4765	0,1167	0,6185	0,3822		-
		0,002	**0,03**	**<,0001**	0,25	**<,0001**	**<,0001**		-
	BuPB	0,0781	0,0660	0,3116	0,2195	0,2944	0,2909	0,4582	
		0,44	0,51	**0,002**	**0,03**	**0,003**	**0,003**	**<,0001**	

Pour chaque couple de composé analysé, le coefficient de corrélation de Spearman est présenté sur la première ligne et le degré de signification correspondant est présenté sur la deuxième ligne.

Tableau 29 : Tests de corrélation respectifs entre les concentrations urinaires en bisphénol-A et ses dérivés chlorés

		Urine du deuxième trimestre (U1)					Urine du troisième trimestre (U2)				
	Composé	BPA	CBPA	DCBPA	TCBPA	TTCBPA	BPA	CBPA	DCBPA	TCBPA	TTCBPA
U1	BPA		-	-	-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-	-	-
			-	-	-	-	-	-	-	-	-
	CBPA	0,3548		-	-	-	-	-	-	-	-
		0,0003		**-**	**-**	-	-	-	-	-	-
		98		-	-	-	-	-	-	-	-
	DCBPA	0,0228	0,4223		-	-	-	-	-	-	-
		0,82	**<,0001**		**-**	**-**	-	-	-	-	-
		98	100		-	-	-	-	-	-	-
	TCBPA	0,1038	0,3600	0,6088		-	-	-	-	-	-
		0,31	**0,0002**	**<,0001**		**-**	-	-	-	-	-
		98	100	100		-	-	-	-	-	-
	TTCBPA	0,0663	0,4347	0,5363	0,5351		-	-	-	-	-

		0,52	**<,0001**	**<,0001**	**<,0001**		-	-	-	-	-
		98	100	100	100		-	-	-	-	-
U2	BPA	0,0096	0,0717	0,0249	0,0466	0,0126		-	-	-	-
		0,93	0,48	0,81	0,65	0,90		-	-	-	-
		96	98	98	98	98		-	-	-	-
	CBPA	-0,0525	0,0885	0,1442	-0,0310	0,0340	0,3327		-	-	-
		0,61	0,38	0,15	0,76	0,74	**0,0008**		-	-	-
		98	100	100	100	100	98		-	-	-
	DCBPA	-0,1875	-0,0726	0,1723	0,0054	0,0754	0,1499	0,3432		-	-
		0,06	0,47	0,09	0,96	0,46	0,14	**0,0005**		-	-
		98	100	100	100	100	98	100		-	-
	TCBPA	-0,0071	0,0130	0,1242	0,2080	0,1097	0,4341	0,2518	0,4545		-
		0,94	0,90	0,22	**0,04**	0,28	**<,0001**	**0,01**	**<,0001**		-
		98	100	100	100	100	98	100	100		-
	TTCBPA	0,1099	0,0880	0,2164	0,0900	0,1251	0,2666	0,2913	0,4486	0,5701	
		0,28	0,38	**0,03**	0,37	0,22	**0,01**	**0,003**	**<,0001**	**<,0001**	
		98	100	100	100	100	98	100	100	100	

Pour chaque couple de composé analysé, le coefficient de corrélation de Spearman est présenté sur la première ligne, le degré de signification correspondant est présenté sur la deuxième ligne et le nombre d'échantillons inclus dans chaque analyse est indiqué sur la troisième ligne.

La fréquence de détection cumulée des composés recherchés par prélèvement d'urine au deuxième trimestre est présentée à la figure 23.

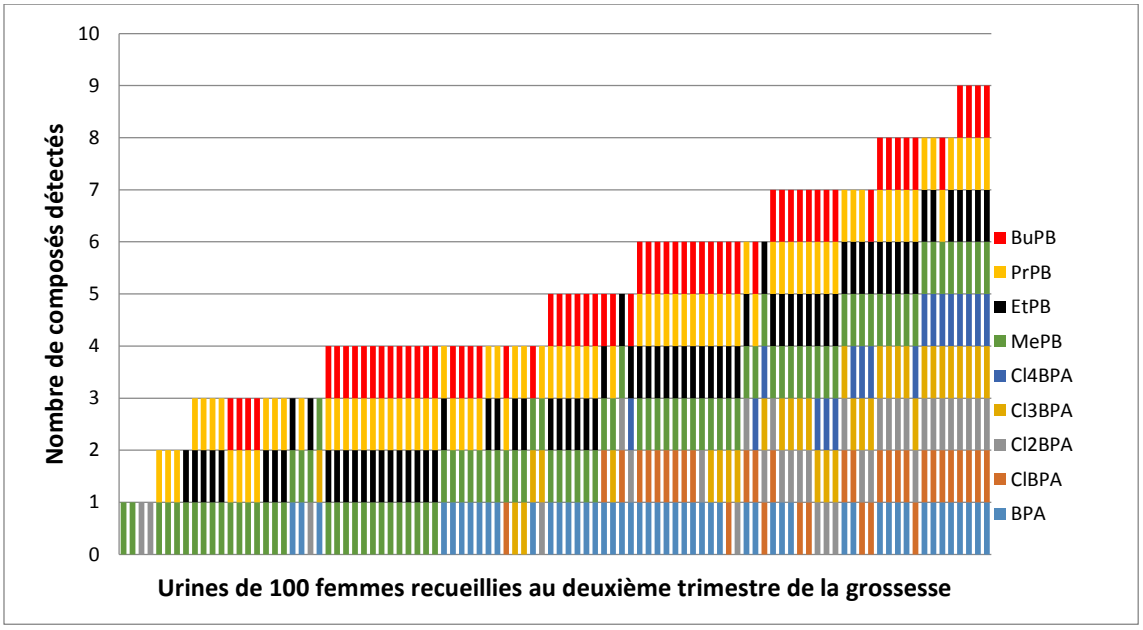


Figure 23 : Nombre de composés détectés dans chaque prélèvement urinaire du deuxième trimestre (bisphénol-A, dérivés chlorés du bisphénol-A et parabènes)

La fréquence de détection cumulée des composés recherchés par prélèvement d'urine au troisième trimestre est présentée à la figure 24.

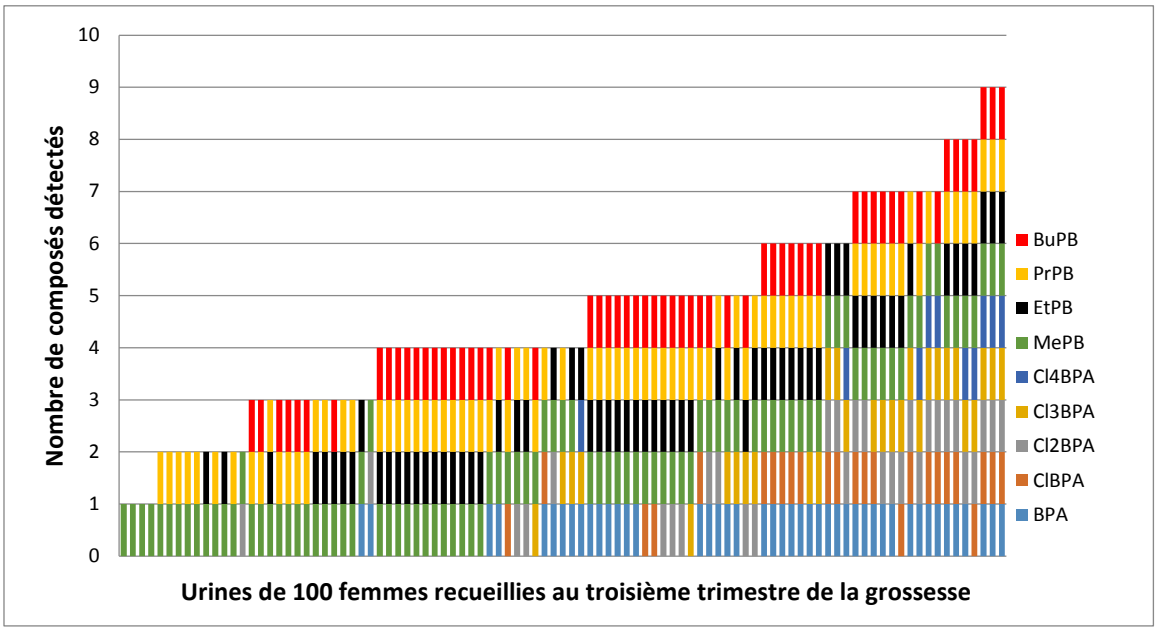


Figure 24 : Nombre de composés détectés dans chaque prélèvement urinaire du troisième trimestre (bisphénol-A, dérivés chlorés du bisphénol-A et parabènes)

IV. DISCUSSION

1. Méthodes de dosage des parabènes

Notre méthode de dosage des PB dans l'urine présente les limites de quantification (LOQ) les plus basses de la littérature (Tableau 30).

Tableau 30 : Comparaison de nos limites de quantification des parabènes dans l'urine avec celles de la littérature

Étude	Pays	Population étudiée	LOQ (ng/mL)			
			MePB	EtPB	PrPB	BuPB
Notre étude	France	Femmes enceintes	0,025	0,025	0,025	0,025
Nakiwala et al, 2018 (289)	France	Femmes enceintes	1,0*	1,0*	0,2*	0,2*
Fisher et al, 2017 (290)	Canada	Femmes enceintes	0,26*	0,20*	0,18*	0,07*
Wu et al, 2017 (291)	Chine	Femmes enceintes	0,03*	0,02*	0,06*	0,06*
Nishihama, 2016 (292)	Japon	Femmes en âge de procréer	0,54*	0,25*	0,15*	0,064*
Jimenez-Diaz, 2016 (293)	Tunisie	Femmes	0,5	0,5	0,5	0,5
Hines et al, 2015 (294)	Canada	Enfants	1,0	1,0	0,2	0,2
Gavin et al, 2014 (295)	États-Unis	-	0,5*	0,5*	0,5*	0,2*
Moos et al, 2014 (296)	Allemagne	Enfants et adultes	0,5	0,5	0,5	0,5

Philippat et al, 2014 (297)	France	Femmes enceintes	1,0*	1,0*	0,2*	0,2*
Vela-Soria, 2014 (152)#	Espagne	Population générale	0,4	0,3	0,3	0,3
Asimakopoulos, 2014 (298)	Grèce	Hommes et femmes	1,0	0,5	0,5	0,5
Meeker et al, 2014 (299)	Porto-Rico	Femmes enceintes	NR	NR	NR	NR
Lee, 2013 (216)#	Corée	-	1,0	0,5	0,2	0,5
Shirai, 2013 (300)	Japon	Femmes enceintes	0,57*	0,47*	0,48*	0,46*
Kang et al, 2013 (301)#	Corée	Femmes enceintes	0,7*	0,2*	0,3*	0,5*
Frederiksen et al, 2013 (302)	Danemark	Femmes enceintes	0,26*	0,40*	0,18*	0,07*
Smith et al, 2012 (273)	États-Unis	Femmes enceintes	1,0*	-	0,2*	0,2*
Philippat et al, 2012 (282)	France	Femmes enceintes	1,0*	1,0*	0,2*	0,2*
Casas et al, 2011 (303)	Espagne	Femmes enceintes	1,0*	1,0*	0,2*	0,2*
Calafat, 2010 (167)#	États-Unis	Population âgée de 6 ans et plus	1,0*	1,0*	0,2*	0,2*
Ye, 2006 (215)#	États-Unis	Adultes (n=22)	0,13*	0,10*	0,18*	0,10*

LOQ : limite de quantification ; * : utilisation de la limite de détection (LOD), en l'absence de LOQ ; # : développement de méthode au moyen d'urine synthétique.

Un grand nombre d'études ont recours à la limite de détection (LOD) pour quantifier les perturbateurs endocriniens (Tableau 30). Or, la limite de détection permet d'attester de la présence ou de l'absence d'un composé dans un échantillon mais ne permet pas, contrairement à la LOQ, de quantifier avec une fiabilité acceptable les composés détectés. Notre méthode présente ainsi l'avantage de pouvoir quantifier avec une fiabilité rigoureuse de faibles quantités de PB dans les urines. Les méthodes employées pour déterminer la LOD dans la littérature étaient (i) trois fois l'écart type d'un standard de très faible concentration dans la matrice et (ii) trois fois le rapport signal sur bruit de fond. Ces deux méthodes font parties de recommandations internationales (211,212). Quelques études ne font pas mention de la méthode employée pour caractériser la LOD et aucune des études n'a eu recours à la méthode que nous avons retenue (trois fois l'écart-type de l'aire obtenue lors de l'analyse de 5 blancs), alors qu'elle présente le double intérêt (i) de prendre en considération une éventuelle présence endogène de composé dans les matrices dans la caractérisation de la LOD, ainsi que (ii) d'être réalisée à chaque séquence d'analyse et donc d'obtenir une LOD adaptée pour chaque séquence.

La mise au point de notre méthode de dosage des PB dans les urines s'est effectuée dans de l'urine synthétique. En effet, nous avons observé la présence d'au moins l'un des 4 PB dans les urines humaines utilisées initialement pour préparer les blancs, les points de calibration et les contrôles de qualité interne. Cette présence, en particulier du méthyle et du propylparabène dans les urines humaines a été rapportée dans la littérature (152,167,304). Ce cas de figure a justifié le recours à des matrices synthétiques pour limiter les contaminations par les PB, néfastes au développement de la

méthode (152,167,215,216). L'urine synthétique que nous avons utilisée est de composition connue publiée dans la littérature (285).

Dans le colostrum, notre méthode de dosage des PB présente également les limites de quantifications les plus basses de la littérature (Tableau 31).

Tableau 31 : Comparaison de nos limites de quantification des parabènes dans le colostrum avec celles de la littérature

Étude	Pays	LOQ (ng/mL)			
		MePB	EtPB	PrPB	BuPB
Notre étude	France	0,05	0,025	0,025	0,05
Vela-Soria et al, 2018 (305)	Espagne	0,4	0,3	0,4	0,5
Fisher et al, 2017 (290)	Canada	0,1*	0,1*	0,1*	0,1*
Souza et al, 2016 (306)	Brésil	10,0	10,0	10,0	3,0
Vela-Soria et al, 2016 (284)	Espagne	0,5	0,5	0,5	0,5
Hines et al, 2015 (294)	États-Unis	0,1*	0,1*	0,1*	0,1*
Rodríguez-Gómez et al, 2014 (158)	Espagne	0,09	0,09	0,09	0,10
Ye et al, 2008 (307)	États-Unis	0,13*	0,10*	0,18*	0,10*

LOQ : limite de quantification ; * : utilisation de la limite de détection (LOD), en l'absence de LOQ

Comme vu précédemment dans les urines, notre méthode dans le colostrum permet aussi de quantifier avec une fiabilité rigoureuse de faibles quantités de PB dans le colostrum.

Les micropolluants étant très fréquemment retrouvés à l'état de traces, ces deux méthodes de dosage, par leur sensibilité, confèrent également un avantage majeur dans le traitement des statistiques. En effet, les méthodes mathématiques employées pour attribuer des valeurs numériques aux échantillons non quantifiés sont susceptibles d'apporter des biais dans le traitement des données et ce biais augmente avec le nombre d'échantillons non quantifié (308,309). De plus elles requièrent un faible volume d'échantillon, ce qui est majeur dans le cas d'analyses dans une matrice rare comme le colostrum.

2. Méthodes de dosage du bisphénol-A et de ses dérivés chlorés

Nos méthodes de dosages du BPA dans les urines et le colostrum présentent des limites de quantifications similaires à celles de la littérature (Tableaux 32 et 33).

Tableau 32 : Comparaison de nos limites de quantification du bisphénol-A dans les urines avec celles de la littérature

Étude	Pays	Population étudiée	LOQ (ng/mL)
Notre étude	France	Femmes enceintes	0,25
Lee et al, 2018 (310)	Corée	Femmes enceintes	0,4*
Philips et al, 2018 (311)	Pays-Bas	Femmes enceintes	0,3
Nakiwala et al, 2018 (289)	France	Femmes enceintes	0,4*
Dereumeaux et al, 2016 (312)	France	Femmes enceintes	0,3*
Grignon et al, 2016[a] (160)	France	Femmes enceintes	0,25
Philippat et al, 2014 (297)	France	Femmes enceintes	0,4*
Arbuckle et al, 2015 (75)	Canada	Femmes enceintes	0.012[#]
Arbuckle et al, 2014 (313)	Canada	Femmes enceintes	0,02[#]
Quirós-Alcalá et al, 2014 (314)	États-Unis	Femmes enceintes	0,3*
Venisse et al, 2014 (161)	France	Hommes et femmes	0,5
Frederiksen et al, 2013 (302)	Danemark	Femmes enceintes	0,12*
Casas et al, 2013 (315)	Espagne	Femmes enceintes	0,1*
Liao et Kannan, 2012 (74)	États-Unis	Hommes et femmes	0,05
Philippat et al, 2012 (282)	France	Femmes enceintes	0,4*
Casas et al, 2011 (303)	Espagne	Femmes enceintes	0,4*
Woodruff et al, 2011 (316)	États-Unis	Femmes enceintes	0,4*
Ye et al, 2009 (317)	Norvège	Femmes enceintes	0,26*
Ye et al, 2008 (318)	Pays-Bas	Femmes enceintes	0,26*

LOQ : limite de quantification ; [a] : échantillon de la cohorte EDDS ; * : utilisation de la limite de détection (LOD), en l'absence de LOQ ; [#] : étape de dansylation

Tableau 33 : Comparaison de nos limites de quantification du bisphénol-A dans le colostrum avec celles de la littérature (lait maternel et colostrum)

Étude	Pays	LOQ (ng/mL)
Notre étude	France	0,4
Lee et al, 2018 (310)	Corée	0,3°
Niu et al, 2017 (157)	Chine	0,05*
Deceuninck et al, 2015 (319)	France	0,01
Hines et al, 2015 (294)	États-Unis	0,28°
Nakao et al, 2015 (320)	Japon	0,002[#]
Cao et al, 2014 (321)	Canada	0,21°[#]
Mendonca et al, 2014 (322)	États-Unis	0,9
Rodríguez-Gómez et al, 2014 (158)	Espagne	0,15

Samanidou et al, 2014 (323)	Grèce	9500 (15,9#)
Zimmers et al, 2014 (324)	États-Unis	Non précisé
Migeot et al, 2013[a] (84)	France	0,4
Cariot et al, 2012 (83)	France	0,4
Yi et al, 2010 (325)	Corée	Non précisé
Ye et al, 2008 (307)	États-Unis	Non précisé
Kuruto-Niwa et al, 2007[a] (326)	Japon	0,3°
Ye et al, 2006 (327)	Japon	Non précisé
Sun et al, 2004 (328)	Japon	0,11°
Otaka et al, 2003 (329)	Japon	0,21[#]

LOQ : limite de quantification ; ° : utilisation de la limite de détection (LOD), en l'absence de LOQ ; * étape de dansylation ; [a] colostrum ; # en ng/g de lipides.

Notre méthode de dosage des Clx-BPA dans les urines est la plus sensible de la littérature (Tableau 34).

Tableau 34 : Comparaison de nos limites de quantification des dérivés chlorés du bisphénol-A dans les urines avec celles de la littérature

Étude	Pays	Population étudiée	LOQ (ng/mL)			
			CBPA	DCBPA	TCBPA	TTCBPA
Notre étude	France	Femmes enceintes	0,025	0,025	0,025	0,025
Grignon et al, 2016 (160)	France	Femmes enceintes*	0,025	0,025	0,025	0,025
Vela-Soria et al, 2014 (152)	Espagne	Hommes et femmes	0,1	0,1	0,1	0,1
Venisse et al, 2014 (161)	France	Hommes et femmes	0,05	0,05	0,05	0,05
Liao et Kannan, 2012 (74)	États-Unis	Hommes et femmes	0,05	0,05	0,05	-

LOQ : limite de quantification ; * échantillon de la cohorte EDDS.

Concernant les Clx-BPA dans le colostrum, une seule méthode est plus sensible que la nôtre (157) (Tableau 35).

Tableau 35 : Comparaison de nos limites de quantification des dérivés chlorés du bisphénol-A dans le colostrum avec celles de la littérature (lait maternel et colostrum)

Étude	Pays	LOQ (ng/mL)			
		CBPA	DCBPA	TCBPA	TTCBPA
Notre étude[a]	France	0,08	0,08	0,08	0,08
Niu et al, 2017 (157)	Chine	0,003*	0,005*	0,005*	0,005*

Rodríguez-Gómez et al, 2014 (158)	Espagne	0,12	0,12	0,14	0,13
Migeot et al, 2013[a] (84)	France	0,4	0,4	0,4	0,4
Cariot et al, 2012 (83)	France	0,4	0,4	0,4	0,4

LOQ : limite de quantification ; [a] colostrum ; * étape de dansylation.

La majorité des études publiées considèrent la LOD comme une LOQ et seules six études rapportent des limites de quantification inférieures à la nôtre pour le BPA dans les urines (74,75,313) et le lait (157,158,319), dont trois ont recours à une étape de dansylation (75,157,313). La dansylation consiste à greffer deux groupements dansyle sur le BPA, faisant passer son mode d'ionisation de négatif (ESI-) à positif (ESI+). Cette modification permet l'obtention d'une plus grande sensibilité, cependant la perte des groupements dansyle lors de la génération des transitions d'ions fils est à l'origine d'une perte de spécificité. Une seule étude rapporte une LOQ inférieure à la nôtre dans le cas de la méthode de dosage des Clx-BPA dans le colostrum, mais elle a recours à la dansylation (157).

3. Validation sur des prélèvements de la cohorte EDDS

La majorité des études de la littérature se concentrent sur la détection indirecte des métabolites conjugués des PE, en ayant recours à la déconjugaison enzymatique. Elles obtiennent la plupart du temps des valeurs de concentration dites « totales », correspondant à la somme de la fraction non-conjuguée et de la fraction des métabolites conjugués. Dans nos travaux, nous avons choisi de rechercher les formes non conjuguées du BPA, des Clx-BPA et des PB dans les urines et le colostrum.

Les concentrations moyennes en MePB dans les urines des 100 participantes à l'étude EDDS sont supérieures à celles des trois autres PB réunis (de l'ordre de 6 et 42 fois pour le deuxième et le troisième trimestre respectivement).

Le MePB est détecté dans plus de 97% des prélèvements urinaires analysés. Viennent ensuite le PrPB, l'EtPB et le BuPB, ce qui est en accord avec la fréquence d'utilisation de chacun des PB dans les cosmétiques par les industriels (188). Les taux de détection moyens des PB retrouvés dans la littérature sont présentés dans le tableau 36.

Tableau 36 : Comparaison des taux de détection urinaires de parabènes pendant la grossesse avec la littérature

Étude	Pays	n	Taux de détection (%)			
			MePB	EtPB	PrPB	BuPB
Non conjugué						
Notre étude (moyenne U1 et U2)	France	100	97,5	72,0	80,5	60,5

Shirai et al, 2013 (300)	Japon	111	88,0	49,0	46,0	0,0
Casas et al, 2011 (303)	Espagne	120	100,0	87,6	98,3	90,1
Étape de déconjugaison						
Nakiwala et al, 2018 (289)	France	452	100,0	73,0	99,0	86,0
Fisher et al, 2017 (290)	Canada	542	100,0	90,0	96,0	72,0
Jimenez-Diaz et al, 2016 (293)	Tunisie	34	94,1	67,6	70,6	38,2
Philippat et al, 2014 (297)	France	520	100,0	73,0	99,0	84,0
Meeker et al, 2014 (299)	Porto Rico	105	100,0	-	99,3	58,4
Shirai et al, 2013 (300)	Japon	111	94,0	81,0	89,0	54,0
Kang et al, 2013 (301)#	Corée	46	97,8	100,0	97,8	28,3
Frederiksen et al, 2013 (302)	Danemark	145	90,0	66,0	83,0	39,0
Smith et al, 2012 (273)	États-Unis	337	100,0	-	99,0	79,0
Philippat et al, 2012 (282)	France	191	100,0	67,7	96,9	79,5

Les taux de détection des quatre PB non-conjugués obtenus dans le cadre de ces travaux sont supérieurs à ceux retrouvés dans l'étude de Shirai et al (300) et inférieurs à l'étude de Casas et al (303). Dans l'étude de Shirai et al, les taux de détection après déconjugaison (non-conjugués + conjugués) sont supérieurs aux taux de détection des PB non-conjugués seuls.

Le MePB est le plus souvent détecté dans la littérature avec des taux de détection compris entre 88% et 100% des échantillons, toutes méthodes confondues. Dans certaines études, les taux de MePB et de PrPB détectés sont très proches, ce qui peut s'expliquer par le fait que ces deux PB sont très fréquemment associés au sein d'un même produit pour amplifier leur pouvoir antimicrobien (183).

Dans notre étude, le BPA est détecté dans la moitié des échantillons urinaires analysés (de 46 à 50%). Les taux de détection moyens du BPA retrouvés dans la littérature sont présentés dans le tableau 37.

Tableau 37 : Comparaison des taux de détection urinaires de bisphénol-A pendant la grossesse avec la littérature

Étude	Pays	n	Taux de détection (%)
Non conjugué			
Notre étude (moyenne U1 et U2)	France	100	48,0
Dereumeaux et al, 2016 (312)	France	1764	33,0
Grignon et al, 2016* (160)	France	10	60,0
Arbuckle et al, 2015 (75)	Canada	1882	43,2
Total (étape de déconjugaison)			
Lee et al, 2018 (310)	Corée	127	90,2
Philips et al, 2018 (311)	Pays-Bas	1396	79,2

Nakiwala et al, 2018 (289)	France	452	99,6
Dereumeaux et al, 2016 (312)	France	1764	73,8
Arbuckle et al, 2015 (75)	Canada	1882	95,0%
Arbuckle et al, 2014 (313)	Canada	1788	87,7
Philippat et al, 2014 (297)	France	520	99,0
Quirós-Alcalá et al, 2014 (314)	États-Unis	491	>79,0
Meeker et al, 2014 (299)	Porto Rico	105	97,9
Frederiksen et al, 2013 (302)	Danemark	145	97,0
Casas et al, 2013 (315)	Espagne	479	99,8
Philippat et al, 2012 (282)	France	191	98,5
Casas et al, 2011 (303)	Espagne	120	91,0
Woodruff et al, 2011 (316)	États-Unis	84	94,0
Ye et al, 2009 (317)	Norvège	110	100,0
Ye et al, 2008 (318)	Pays-Bas	100	82,0

* échantillon de la cohorte EDDS.

Le taux de détection moyen de BPA non conjugué de notre étude (48%) est proche de celui de l'étude d'Arbuckle et al (43,2%) (75) et supérieur à celui de Dereumeaux et al (33,0%) (312). Pour cette dernière étude, le taux de détection du BPA total passe à 73,8%. Les autres études ne dosent que le BPA urinaire total.

Concernant les Clx-BPA, le TTCBPA est le moins souvent détecté dans nos travaux. Les taux de détection moyens des Clx-BPA retrouvés dans la littérature sont présentés dans le tableau 38.

Tableau 38 : Comparaison des taux de détection urinaires des dérivés chlorés du bisphénol-A pendant la grossesse avec la littérature

Étude	Pays	Population étudiée	n	Taux de détection (%)			
				CBPA	DCBPA	TCBPA	TTCBPA
Non conjugué							
Notre étude (moyenne U1 et U2)	France	Femmes enceintes	100	30,0	33,0	32,0	14,5
Grignon et al, 2016 (160)	France	Femmes enceintes*	10	70,0	70,0	70,0	40,0

* échantillon de la cohorte EDDS.

Une seule étude existe concernant les Clx-BPA chez la femme enceinte. Comme dans nos travaux, le TTCBPA reste le dérivé chloré le moins détecté, et CBPA, DCBPA et TCBPA sont les plus souvent présents dans les urines avec des taux de détection très proches. L'étude de Grignon et al portait sur 10 échantillons de la cohorte EDDS. À notre connaissance, il n'existe aucune autre étude explorant les concentrations urinaires de Clx-BPA chez la femme enceinte.

Les concentrations urinaires en MePB, EtPB, PrPB et BuPB étaient positivement corrélées entre les prélèvements U1 et U2, ce qui n'était pas le cas pour les concentrations urinaires en BPA et en Clx-BPA, à l'exception du TCBPA. Au sein d'un même prélèvement, les concentrations urinaires en MePB et PrPB étaient positivement corrélées que ce soit pour U1 (r^2 = 0,5852) ou U2 (r^2 = 0,3072). Ceci est en accord avec l'association fréquente de ces deux PB retrouvée dans les cosmétiques et les médicaments (188). Concernant le BPA, les concentrations urinaires étaient corrélées avec celles du CBPA en U1 et avec celles des CBPA, TCBPA et TTCBPA en U2. Ces observations sont à mettre en perspective avec le fait que BPA et Clx-BPA sont tous deux retrouvés dans l'eau du robinet, mais qu'il existe d'autres sources d'exposition au BPA, alors que l'exposition hydrique est la seule connue pour 3 des 4 Clx-BPA existants (CBPA, DCBPA et TCBPA). Ainsi, la part de consommation d'eau du robinet est susceptible de varier chez chaque femme enceinte.

Nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives de concentrations urinaires entre le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse chez les participantes de l'étude EDDS, le t-test s'étant révélé non significatif. Ces résultats indiquent donc que les concentrations urinaires varient peu entre deux prélèvements, ce qui est à rapprocher avec certaines études qui soulignent que les concentrations urinaires en PB varient peu chez l'adulte (276) et au cours de chaque trimestre de la grossesse (273), mais à considérer avec précaution concernant le BPA car la littérature fait état de données contradictoires (271,275) et ne mentionne à aucun moment le cas des Clx-BPA.

L'étude EDDS était une étude descriptive ne comportant pas d'intervention contrôlée visant à réduire l'exposition aux PE chez les femmes enceintes. De plus, des études soulignent que quelques prélèvement ponctuels tels que réalisés dans l'étude EDDS peuvent suffire à rendre compte de l'exposition au BPA et aux PB pendant la grossesse (273,275,276).

Nous avons donc validé dans ces travaux des méthodes de dosages urinaires ultrasensibles adaptées aux objectifs et au design de l'étude PREVED.

Dans les colostrums de l'étude EDDS, le MePB est le plus souvent détecté (90%), viennent ensuite l'EtPB (50%), le PrPB (30%) et le BuPB (27%). Les taux de détection moyens des PB dans la littérature sont présentés dans le tableau 39.

Tableau 39 : Comparaison des taux de détection des parabènes dans le colostrum ou le lait maternel avec la littérature

Étude	Pays	N	Taux de détection (%)			
			MePB	EtPB	PrPB	BuPB
Non conjugué						
Notre étude*	France	30	90,0	50,0	30,0	26,0
Souza et al, 2016 (306)	Brésil	16	100,0	100,0	100,0	25,0
Rodríguez-Gómez et al, 2014 (158)	Espagne	10	90,0	90,0	90,0	90,0
Ye et al, 2008 (307)*	États-Unis	4	50,0	-	25,0	-
Étape de déconjugaison						
Vela-Soria et al, 2018 (305)	Espagne	15	100,0	47,0	87,0	0,0
Fisher et al, 2017 (290)	Canada	56	82,0	57,0	66,0	0,0
Vela-Soria et al, 2016 (284)	Espagne	15	73,0	33,0	40,0	7,0
Hines et al, 2015 (294)	États-Unis	10	100,0	50,0	100,0	0,0
Ye et al, 2008 (307)*	États-Unis	4	100,0	-	25,0	-

*colostrum.

Comme dans le cas des urines analysées dans le cadre de ces travaux, le MePB est le plus largement détecté. En revanche, l'EtPB est plus souvent détecté que le PrPB. Le BuPB est le moins souvent présent. Nos taux de détection de l'EtPB et de PrPB sont inférieurs à ceux des autres études qui ont dosé les fractions non-conjuguées des PB, excepté pour une étude qui n'a retrouvé le PrPB que dans 25% des échantillons analysés (n=4) (307). C'est la seule étude de la littérature qui porte sur le colostrum, les autres portaient sur le lait maternel.

Le BPA est détecté dans 56,7% des colostrums analysés. Ce taux de détection du BPA non-conjugué est similaire aux études américaine de Zimmers et al (324) et japonaise de Ye et al. (327). Cependant, il apparaît que les taux de détection de BPA non-conjugué varient fortement d'une étude à l'autre (de 16,5% à 100,0%). Les taux de détection moyens du BPA dans la littérature sont présentés dans le tableau 40.

Tableau 40 : Comparaison des taux de détection du bisphénol-A dans le colostrum ou le lait maternel avec la littérature

Étude	Pays	n	Taux de détection (%)
Non conjugué			
Notre étude	France	30	56,7
Nakao et al, 2015 (320)	Japon	19	100,0
Cao et al, 2014 (321)	Canada	278	16,5
Mendonca et al, 2014 (322)	États-Unis	23	20,0

Rodríguez-Gómez et al, 2014 (158)	Espagne	10	60,0
Samanidou et al, 2014 (323)	Grèce	-	-
Zimmers et al, 2014 (324)	États-Unis	21	62,0
Migeot et al, 2013* (84)	France	21	90,5
Cariot et al, 2012 (83)	France	3	100,0
Yi et al, 2010 (325)	Corée	100	100,0
Ye et al, 2008 (307)	États-Unis	4	100,0
Ye et al, 2006 (327)	Japon	20	60,0
Sun et al, 2004 (328)	Japon	23	100,0
Total (étape de déconjugaison)			
Lee et al, 2018 (310)	Corée	127	79,5
Niu et al, 2017 (157)	Chine	20	85,0
Deceuninck et al, 2015 (319)	France	30	100,0
Hines et al, 2015 (294)	États-Unis	10	89,0
Cao et al, 2014 (321)	Canada	278	25,9
Mendonca et al, 2014 (322)	États-Unis	23	75,0
Yi et al, 2010 (325)	Corée	100	100,0
Ye et al, 2008 (307)	États-Unis	4	100,0
Kuruto-Niwa et al, 2007* (326)	Japon	101	100,0
Ye et al, 2006 (327)	Japon	20	90,0
Otaka et al, 2003 (329)	Japon	3	66,0

* colostrum.

Concernant les Clx-BPA, le TTCBPA est le plus faiblement détecté (2 échantillons sur les 30 analysés). Les taux de détection moyens du BPA dans la littérature sont présentés dans le tableau 41.

Tableau 41 : Comparaison des taux de détection des dérivés chlorés dans le colostrum ou le lait maternel avec la littérature

Étude	Pays	n	Taux de détection (%)			
			CBPA	DCBPA	TCBPA	TTCBPA
Non conjugué						
Notre étude*	France	30	18,0	23,0	17,0	2,0
Rodríguez-Gómez et al, 2014 (158)	Espagne	10	0,0	20,0	0,0	0,0
Migeot et al, 2013 (84)*	France	21	0,0	2,2'-DCBPA : 52,4 2,6-DCBPA : 100,0	19,0	-
Cariot et al, 2012 (83)	France	3	0,0	100,0	33,0	-
Total (étape de déconjugaison)						
Niu et al, 2017 (157)	Chine	20	0,0	0	0	0,0

*colostrum.

Les Clx-BPA les moins retrouvés dans la littérature sont le CBPA et le TTCBPA. Ces composés sont fortement lipophiles et il était attendu que ces dérivés chlorés s'accumulent davantage dans le lait maternel et surtout dans le colostrum, qui se forme pendant la grossesse. Cependant, les quelques études ayant recherché les Clx-BPA dans le colostrum et le lait maternel portaient sur un faible nombre d'échantillons (< 30). Notre étude est la seule ayant porté sur un grand nombre d'échantillons, et c'est aussi la seule à avoir mis en évidence du CBPA et du TTCBPA dans le colostrum.

4. Mesure de l'exposition aux perturbateurs endocriniens chez la femme enceinte

Nos travaux soulignent que les 100 femmes enceintes de la cohorte EDDS sont exposées à au moins l'un des PE étudiés. La totalité des 9 PE a été retrouvé dans les urines de certaines d'entre elles que ce soit au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse (cf figures 23 et 24), ce qui conforte la démarche de ne pas étudier un seul PE, mais d'explorer les expositions à des mélanges de PE.

L'exposition est une composante multifactorielle. Ainsi les caractéristiques sociodémographiques doivent être prises en considération dans l'interprétation des résultats des dosages. Les concentrations urinaires en BPA évaluées pendant la grossesse, par exemple, sont influencées par l'âge de la femme enceinte (les concentrations diminuent avec l'âge), son niveau de revenu et d'éducation (les concentrations augmentent dans les foyers à faible revenu et à faible niveau d'éducation), les habitudes de consommation (les concentrations augmentent avec la consommation de cannettes) et le statut tabagique (les concentrations sont plus élevées chez les fumeuses) (313,315).

La majorité des études se concentrent sur la détection indirecte des métabolites conjugués des PE, en ayant recours à la déconjugaison enzymatique. Dans nos travaux, nous avons choisi de rechercher les formes non conjuguées du BPA, des Clx-BPA et des PB dans les urines et le colostrum pour plusieurs raisons :

(i) Le dosage non discriminant de concentration « totales » par déconjugaison (non-conjugués et conjugués) ne permet pas de quantifier la fraction non conjuguée du BPA et des PB. Or cette fraction possède des activités de perturbation endocrinienne, contrairement à leurs métabolites conjugués (64,65).

(ii) La plupart des méthodes destinées à doser les concentrations « totales » (non-conjugués et conjugués) ont recours à une étape indirecte de déconjugaison par une enzyme, la β-D-glucuronidase (*Helix pomatia*). Cependant, l'efficacité de la déconjugaison est rarement contrôlée, bien qu'il existe

une méthode, récente, qui permette ce contrôle (330). Un autre moyen d'échapper à ce problème serait de doser de façon directe les métabolites conjugués des PE. Ainsi, lorsque le métabolisme des perturbateurs endocriniens est connu et qu'il fait appel quasi-exclusivement à des phénomènes de glucuroconjugaison et sulfoconjugaison, comme c'est le cas pour le BPA, ces méthodes peuvent refléter le niveau d'exposition d'un individu et le BPA total sera un biomarqueur d'exposition acceptable. À l'inverse, lorsque la métabolisation ne fait pas appel uniquement à des phénomènes de glucuro et sulfo conjugaison, la recherche des composés « totaux » (non-conjugués et conjugués) n'apparaît pas comme un bon biomarqueur d'exposition. C'est le cas des PB, pour lesquels la majorité des métabolites ne sont pas glucuro ou sulfo conjugués (166,167).

(iii) Le dosage des concentrations totales, ne tient pas compte des variations dans le métabolisme inter-individuel et des différentes voies d'administration. En effet, dans le cas du BPA, la biodisponibilité per os est de l'ordre de 1% quand elle s'élève à 10% dans le cas d'un passage cutané (45).

(iv) À notre connaissance, ni le métabolisme des Clx-BPA, ni l'effet perturbateur endocrinien de ses métabolites, n'est connu.

Pour toutes ces raisons, la quantification directe des formes non-conjuguées des PE étudiés reste le meilleur biomarqueur d'exposition et il représente également l'unique biomarqueur de toxicité.

V. CONCLUSION

L'interprétation des dosages de micropolluants de l'environnement, dont les perturbateurs endocriniens font partie, appelle à la prudence. En effet, suivant les méthodes analytiques et les limites de détection et de quantification validées, les statistiques descriptives peuvent s'en retrouver modifiées. De plus, du fait du caractère multifactoriel des expositions environnementales (géographiques, sociodémographiques, habitudes de consommation …) la comparaison des résultats d'une étude à l'autre doit se faire en prenant en considération la variabilité de ces facteurs d'une population à l'autre.

L'étude EDDS est la première à notre connaissance à s'intéresser aux concentrations urinaires en Clx-BPA et apporte des données importantes dans le cas du biomonitoring de ces composés dans le colostrum, du fait d'études antérieures peu nombreuses et menées sur un faible nombre d'échantillons.

Dans ce chapitre, nous avons développé et validé rigoureusement deux méthodes de dosage conformément à des recommandations internationales et de données issues de la littérature, en accord avec les critères que nous nous étions fixés. Ces méthodes sont précises, justes et spécifiques à chacun des composés quantifiés dans les matrices étudiées. Elles comportent de basses limites de quantification qui seront utiles dans l'étude PREVED dans l'observation de différences de concentrations entre des prélèvements recueillis à différentes étapes de l'étude, y compris dans le cas de faibles quantités de PE. Les données apportées par les échantillons de l'étude EDDS soulignent l'intérêt d'étudier le « cocktail » des PE dans les matrices urine et colostrum, comme cela se passe actuellement dans l'étude PREVED.

Dans ce chapitre, l'auteur a développé et validé les méthodes de dosage des PB dans les urines et le colostrum et pris part à la validation de la méthode de dosage du BPA et des Clx-BPA dans les urines.

La totalité des dosages des PB a été effectuée par l'auteur. Les dosages de BPA et Clx-BPA ont été effectués par l'auteur ainsi que deux étudiants et une technicienne de laboratoire dans le cadre de deux sujets de Master 2.

La lecture des résultats ainsi que l'analyse statistique de la totalité des données ont été réalisées par l'auteur.

Ce chapitre fait l'objet d'un manuscrit en cours de rédaction en tant que premier auteur, d'une publication indexée en tant que troisième auteur (Annexe 7) et d'une communication orale :

S.ROUILLON, N.VENISSE, M.ALBOUY-LLATY, G.BINSON, J.LELONG, P.PIERRE-EUGENE, S.RABOUAN, V.MIGEOT, A.DUPUIS : « Exposure to phenolic endocrine disrupting chemicals during pregnancy: determination in urines and colostrum of women from the French EDDS cohort study » (en preparation)

C.GRIGNON, N.VENISSE, **S.ROUILLON**, B.BRUNET, A.BACLE, S.THEVENOT, V.MIGEOT, A.DUPUIS : « Ultrasensitive determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives in urine using a high-throughput UPLC-MS/MS method », Anal Bioanal Chem, 2016 (408:2255-2263)

S.ROUILLON, A.DUPUIS, M.ALBOUY-LLATY, J.LELONG, G.BINSON, V.MIGEOT, N.VENISSE : « Exposition aux parabènes pendant la grossesse : dosage dans les urines de femmes enceintes de la cohorte française EDDS », 26ème congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA), 2018

CHAPITRE IV : ANALYSES ÉPIDÉMIOLOGIQUES PRÉALABLES À L'ÉTUDE PREVED

CHAPITRE IV-1 : CONCEPTION D'UN QUESTIONNAIRE PSYCHOSOCIAL DE PERCEPTION DES RISQUES LIES A UNE EXPOSITION A DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS PENDANT LA GROSSESSE

Introduction : L'un des objectifs du projet PREVED est d'évaluer l'impact d'une intervention d'EPS environnementale destinée aux femmes enceintes. Cette évaluation repose sur un modèle psycho-social des croyances relatives à la santé et fait appel à la mesure de la perception du risque et de la croyance en l'action de réduction de l'exposition aux perturbateurs endocriniens. C'est dans ce but qu'un questionnaire psychosocial a été développé pour l'étude.

I. Méthodes

Le développement d'un tel outil s'est déroulé en 5 principales étapes.

1. Première étape conceptuelle et qualitative

Une revue de la littérature des modèles des croyances en santé et des questionnaires existants a été menée. Le « Health Belief Model » (HBM) a été choisi car orienté vers (i) la perception du risque (vulnérabilité et gravités perçues) et ses déterminants et (ii) la croyance en l'action de réduction de l'exposition à des perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire les avantages (ou leviers) et les obstacles (ou barrières) perçus qui favoriseront ou empêcheront l'adoption d'un comportement de réduction de l'exposition. Ce modèle a été développé pour prédire les comportements adoptés en matière de santé à partir de facteurs cognitifs (331).

Une approche qualitative a ensuite été appliquée, comprenant :

- une série d'entretiens semi-structurés auprès de femmes enceintes ;

- un focus group de professionnels de la périnatalité et de la santé environnementale.

1.1. Méthodologie de l'étude qualitative

La méthodologie des études qualitatives a été strictement respectée : des grilles d'entretien ont été construites pour les entretiens semi-structurés et des relances prévues pour le focus group, qui a été animé par une personne neutre. Ces précautions ont été prises afin de ne pas introduire de biais dans les réponses apportées par les femmes interrogées durant les entretiens et permettait une prise de parole libre par chacun des participants du focus group. Le verbatim obtenu à partir du focus group et des entretiens semi-structurés a été analysé par une analyse de contenu avec la méthode dite « de triangulation » (332). Pour cela, quatre investigateurs ont extrait individuellement la totalité des informations, puis ont isolé les données pertinentes et les ont organisées entre-elles sous-forme d'arbres thématiques. La contribution de l'animateur au focus group a été ignorée. Les données ont été sélectionnées et triées à l'aide du logiciel d'analyse qualitative RQDA, de type CAQDAS (logiciel d'analyse de données qualitatives assisté par ordinateur) fonctionnant sous le programme [R] (R development core team). Chaque donnée considérée comme pertinente a ensuite donné lieu à la création d'une ou plusieurs questions correspondant dans la construction du questionnaire psychosocial. Quand cela était possible, les questions ont été reprises ou adaptées de la littérature existante. Dans le cas contraire, les questions ont été créées. Dans tous les cas, les questions retenues pour le questionnaire devaient être le plus adaptées possibles à la thématique étudiée. Une première version hétéro-administrable du questionnaire a ainsi été conçue.

1.1.1. Entretiens semi-structurés

Constitution de l'échantillon

La population cible était constituée par des femmes enceintes majeures, parlant couramment le français, ayant déjà eu des enfants ou non, et venant consulter pour un suivi de grossesse au CHU de Poitiers pour la moitié d'entre elles ou dans un cabinet de sages-femmes libérales à Poitiers pour l'autre moitié, du 17 au 23 décembre 2014.

Le recrutement a été effectué à partir des dossiers médicaux en prenant en considération les critères socio-économiques que sont l'âge, le lieu et le type de résidence, dans le but d'obtenir un échantillon femmes avec des opinions différentes.

Taille de l'échantillon

Douze femmes enceintes constituaient l'échantillon.

Non-participation

Aucune des femmes enceintes sollicitées n'a refusé de participer à l'étude.

Déroulement des entretiens

Une étudiante sage-femme a mené les entretiens. Avant chaque entretien une explication simple était donnée sur le thème de notre étude. Un formulaire de consentement écrit a été recueilli. Après recueil du consentement, des données sociodémographiques ont été recueillies : âge, profession, profession du conjoint, lieu d'habitation (rural ou urbain), type d'habitation (maison/appartement), primiparité ou non. Ces caractéristiques sont présentées dans le tableau 42.

Tableau 42 : Caractéristiques des participantes aux entretiens individuels semi-structurés

Caractéristique	N=12	%
Age (ans)		
18-24	3	25,0
25-29	3	25,0
30-34	3	25,0
> 35	3	25,0
Profession de la femme enceinte		
Sans emploi	2	16,7
Artisane, commerçante, gérante	1	8,3
Cadre, profession intellectuelle supérieure	2	16,7
Profession intermédiaire	2	16,7
Employée	5	41,7
Profession du conjoint		
Sans emploi	1	8,3
Artisan, commerçant, gérant	1	8,3
Cadre, profession intellectuelle supérieure	4	33,3
Profession intermédiaire	1	8,3
Employé	5	41,7
Lieu de résidence		
Urbain	7	58,3
Rural	5	41,7
Type de logement		
Maison	10	83,3
Appartement	2	16,7
Primiparité		
Non	4	33,3
Oui	8	66,7

Bien que l'expression soit libre, une trame d'entretien inspirée du HBM a permis de ne pas s'égarer de notre thématique. Elle évoquait les habitudes de consommation avant/pendant la

grossesse, la place des molécules chimiques de l'environnement dans les préoccupations, la vulnérabilité et la gravité perçues d'une exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse, la croyance en l'action et les inducteurs de l'action. Les entretiens ont eu lieu sur place dans un espace de confidentialité et ont tous été menés par une même personne. Le conjoint de chaque participante ou un proche était parfois présent aux entretiens, mais ne prenait pas la parole. La saturation des idées a été recherchée avant de terminer chaque entretien.

Recueil des données

Les entretiens ont été enregistrés à l'aide d'un dictaphone afin de retranscrire manuellement et le plus fidèlement possible les idées exprimées en vue des analyses. Toutes les données ont été traitées de façon anonyme. Les verbatim des entretiens non pas été restitués aux participantes.

1.1.2. Focus group de professionnels de la périnatalité

Cette méthode adaptée des sciences humaines et appliquée à la médecine (333) permet de recueillir un maximum d'informations sur un sujet. Les informations recueillies sont basées sur la pratique et l'expérience de chaque participant.

Constitution de l'échantillon

La population cible était constituée de professionnels issus de disciplines différentes en lien avec le thème de la périnatalité et de l'éducation à la santé environnementale : acteurs de la périnatalité, de la promotion de la santé et de la santé environnementale.

Taille de l'échantillon

Nous avons constitué un groupe de sept personnes, sans relation hiérarchique marquée entre les participants afin de faciliter la prise de parole de chacun, qui était entièrement libre. Leurs caractéristiques (sexe, profession et lieu d'exercice) sont détaillées dans le tableau 43.

Tableau 43 : Caractéristiques des participants au focus group

	Sexe	Profession	Lieu d'exercice
1	Femme	Étudiante sage-femme	Centre-hospitalier universitaire de Poitiers
2	Femme	Infirmière Puéricultrice	Protection maternelle et infantile de la Vienne
3	Femme	Étudiante en psychologie de la prévention	Instance régionale d'éducation et de promotion de la santé (IREPS) Poitou-Charentes
4	Femme	Chef de projet	Mutualité française du Poitou-Charentes
5	Femme	Animatrice	Mutualité française du Poitou-Charentes

6	Homme	Chef de projet	Instance régionale d'éducation et de promotion de la santé (IREPS) Poitou-Charentes
7	Homme	Doctorant en santé environnementale	Centre-hospitalier universitaire de Poitiers

Non-participation

Un gynécologue-obstétricien et une sage-femme libérale sollicités n'ont pu se joindre au focus group. Les idées exprimées par la sage-femme libérale ont été recueillies au cours d'un entretien semi-structuré.

Déroulement du focus group

Après recueil oral du consentement de chaque participant, un animateur a mené la séance au moyen d'une grille d'observation et de relances inspirées du HBM avec trois axes majeurs :

- « Quels facteurs sont susceptibles d'interférer avec la perception de l'exposition aux PE de la femme au moment du recueil ? » ;

- « Quels facteurs sont susceptibles d'influencer la prise de décision quant à l'adoption de comportements recommandés ? » ;

- « Comment aborder l'exposition générale, puis inhérente aux PE, et sa perception chez la femme enceinte ? »

L'animateur était neutre et veillait à ce que la discussion du focus group ne s'éloigne pas de la thématique des PE, pour laquelle tous les participants ont été invités. Ses interventions n'ont pas été prises en considération dans l'analyse du focus group. La prise de la parole était entièrement libre. Le focus group s'est déroulé en mars 2015 dans les locaux de la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers et a duré 90 minutes. Il a cessé lorsque les idées étaient arrivées à saturation et donc qu'aucune nouvelle information n'était apportée, conformément à la méthodologie du focus group.

Recueil des données

Le déroulement du focus group a été consigné dans sa totalité au moyen d'un dispositif d'enregistrement sonore, ceci pour garantir la fidélité de la restitution du verbatim par un observateur également chargé de noter tout le non-dit, comme par exemple le langage corporel de chaque participants.

1.2. Format du questionnaire

Une attention particulière a été portée au format du questionnaire (332) :

- la formulation des questions : les questions ne devaient pas être ambiguës, n'employer aucune double négation, recourir à un niveau de langage adapté à la population cible et ne pas orienter la réponse de la personne interrogée ;

- le mode d'administration : l'auto-administration a été évoquée afin d'éviter les distorsions apportées par l'interprétation de l'enquêteur. Cependant, en cas de mauvaise compréhension des questions ou de sujets non coopérants, la validité des résultats obtenus pouvait être remise en cause. L'auto-administration n'a ainsi été retenue pour les questions de scores auto-administrés dans la littérature (score d'estime de soi, score du sens de cohérence) ;

- le nombre de questions et la longueur du questionnaire : le questionnaire devait être le plus court possible, afin de favoriser son acceptabilité, tout en conservant ses qualités psychométriques et la qualité des scores produits ;

- la graduation des items : les réponses pouvaient être dichotomiques (de type oui/non), à modalités ordonnées (de type Likert) ou continues (de type EVA).

2. Validation interne qualitative

L'étape précédente a permis d'obtenir des éléments pour constituer le questionnaire psycho-social. Dans un premier temps les éléments jugés pertinents ont été regroupés dans quatre principales parties :

- Une première partie, intitulée « anxiété avant questionnaire », chargée d'évaluer l'anxiété perçue avant l'administration du questionnaire, composée de l'anxiété situationnelle, de l'anxiété perçue sur les jours précédents d'administration du questionnaire, et du trait anxieux perçu ;

- Une partie A, intitulée « Perception du risque et ses déterminants », centrée sur la perception du risque lié à une exposition à des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse et les déterminants potentiels identifiés lors de la phase de préconception du questionnaire ;

- Une partie B, intitulée « croyance en l'action », axée sur les leviers et les barrières à l'adoption du comportement sain de réduction de l'exposition à ces perturbateurs endocriniens ;

- Une dernière partie, intitulée « anxiété situationnelle après questionnaire », permettant l'exploration de la variation de l'anxiété situationnelle perçue avant et après l'administration du questionnaire.

Les dimensions explorées dans les parties A et B sont détaillées dans le tableau 44.

Tableau 44 : Dimensions explorées dans les parties A et B du questionnaire préliminaire

Partie	Dimension explorée	Origine des question(s) correspondante(s)
A	Personne influente dans l'entourage	Créé pour le questionnaire
	Sensibilité émotionnelle	Crée pour le questionnaire
	Anxiété liée à la grossesse	Créé pour le questionnaire
	Rapport à la visibilité du risque	Créé pour le questionnaire
	Estime de soi	Version française de « Self-esteem scale » (334)
	Santé perçue	Créé pour le questionnaire
	Aversion pour le risque (version en 3 items) et renoncement aux soins	Inspiré d'enquêtes nationales (335,336)
	Manière dont la femme enceinte a entendu parler des PE et le cas échant, comment elle a vécu les informations	Créé pour le questionnaire
	Connaissance des noms de molécules PE	Créé pour le questionnaire : ces dimensions sont réunies dans un score global de connaissance des PE
	Définition d'un perturbateur endocrinien	
	Sources d'exposition d'un PE	
	Voies d'exposition d'un PE	
	Connaissance des sigles plastiques	
	Gravité perçue	Inspirées du « Perception of Pregnancy Risk Questionnaire » (257) : Ces dimensions sont réunies dans un score global de perception des risques périnataux liés aux PE
	Vulnérabilité perçue	
	Attentes d'un « bébé en bonne santé »	inspiré du concept de « Healthy Baby » (234)
	Hiérarchie des risques pendant la grossesse	Créé pour le questionnaire
B	Capacité perçue à réduire son exposition	Créé pour le questionnaire : cette dimension est utilisée comme un score permettant d'exprimer l'un des leviers à l'adoption d'un comportement sain
	Connaissance et application de solutions	Créé pour le questionnaire
	Habitudes alimentaires hors du foyer	Créé pour le questionnaire
	Efforts à fournir estimés pour adopter un comportement sain	Créé pour le questionnaire : cette dimension, subdivisée en efforts financiers, effort en termes de temps et de confort constitue un score exprimant des barrières à l'adoption d'un comportement sain
	Consentement à appliquer les efforts estimés	Créé pour le questionnaire
	Attachement aux habitudes	Créé pour le questionnaire
	Intention de suivre des cours collectifs de préparation à l'accouchement	Créé pour le questionnaire
	Lieu de contrôle	Version française du « Multidimensional Health Locus of Control » (MHLC) (224,226)
	- interne	
	- chance	
	- personnages puissants	

PE : perturbateur endocrinien

Afin d'améliorer la compréhension des propositions de réponse, un photo-langage® a été créé.

Les éléments groupés ainsi ont donné lieu à la création d'un questionnaire préliminaire, distribué à l'ensemble des acteurs du dispositif DisProSE, regroupant les chercheurs, acteurs de terrain et décideurs impliqués dans le projet PREVED (Cf Chapitre II) pour une première lecture. Les avis de chacun ont été recueillis lors d'une réunion dans le but de valider les dimensions intégrées, d'en ajouter ou d'en supprimer (en cas de redondance ou de non-pertinence), de rectifier les formulations des questions afin de s'assurer de leur compréhension par la population cible (les femmes enceintes), de proposer un enchaînement des questions et leur mode d'administration (auto-administration : l'enquêteur laisse la femme lire et répondre seule à la question ou hétéro-administration : l'enquêteur lit la question et reporte la réponse de la femme enceinte sur le questionnaire).

Au final, la première version du questionnaire comportait 35 questions.

3. Phase de pré-test : acceptabilité du questionnaire

Cette étape dite de pré-test avait pour objectif d'évaluer l'acceptabilité du questionnaire sur une première sous-population de 30 femmes enceintes.

Ces femmes enceintes ont été recrutées au sein de 4 cabinets de sages-femmes libérales de Poitiers ayant accepté de participer à l'étude et des formulaires de consentement écrit ont été recueillis auprès des femmes enceintes participantes. L'enquêteur était entraîné afin de ne pas générer d'anxiété liée à l'entretien susceptible de biaiser les réponses au questionnaire (introduction au questionnaire rappelant qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse et que seule l'opinion, les perceptions, de la femme interrogée est importante, attitude neutre).

À la fin de l'entretien, l'enquêteur répondait à toutes les questions posées par la participante en lien avec la thématique de l'exposition à des PE pendant la grossesse et une brochure d'information lui était distribuée. Cette brochure reprenait très simplement la définition d'un perturbateur endocrinien, une synthèse des modes d'exposition et des gestes simples à réaliser permettant d'en réduire son exposition personnelle (Annexe 6).

A la fin de cette étape, des analyses métrologiques ont été menées. Ces analyses portaient sur les problèmes de remplissage : fréquence des réponses manquantes et des incohérences. Sur les 35 questions, une question avait des problèmes de remplissage, une n'était pas cohérente, une

présentait des problèmes de formulation, trois avaient des modalités de réponse inadaptées, et l'un des scores choisis repris de la littérature (le Multidimensional Health Locus of Control, MHLC) présentait de mauvaises qualités psychométriques (H et α de Cronbach insatisfaisants).

Des modifications ont été apportées en conséquence dans le questionnaire en vue de l'étape de validation suivante. La nouvelle version du questionnaire comportait les mêmes quatre grandes parties ainsi que 37 questions.

4. Phase de test : fiabilité et validité de construit du questionnaire

Cette étape avait pour but d'évaluer si l'information apportée par les différents groupes d'items appartenant à une même dimension pouvait être résumée par des scores.

Dans cette étape majeure, le questionnaire a été administré à une deuxième sous-population constituée par 300 femmes dans le but d'évaluer sa fiabilité et sa validité de construit.

4.1. Méthodologie employée

Constitution de l'échantillon

Les participantes à la partie quantitative de cette étude étaient (i) des femmes enceintes suivies pour une grossesse non compliquée et (ii) des femmes hospitalisées en suite de couches ayant accouché par voie basse ou par césarienne non compliquée, et dont le nouveau-né était en bonne santé. L'ensemble des participantes était majeures (18 ans ou plus) et parlait couramment le français. Le recrutement s'est déroulé du 18 août 2015 au 8 avril 2016 dans les cabinets de sages-femmes libérales de la communauté d'agglomération de Poitiers, dans les 3 maternités du département (Poitiers et Châtellerault) et sur un réseau social. Les femmes enceintes étaient informées de l'étude par les sages-femmes et par la distribution d'une brochure. Toutes les participantes ont signé un consentement écrit et éclairé.

Taille de l'échantillon

Trois cent femmes ont accepté de participer à l'étude. Cent cinquante-trois étaient des femmes enceintes et 147 étaient en suite de couches.

Non-participation

Aucune des femmes sollicitées n'a refusé de participer à l'étude.

Recueil des données

Les données ont été collectées par l'administration du questionnaire dans sa version en phase de test par un enquêteur directement dans la chambre d'hôpital des femmes en suite de couches ou dans un cabinet de sage-femme libérale pour les femmes enceintes. Chaque enquêteur a été spécialement formé pour limiter les biais d'information. Des données sociodémographiques, comme l'âge, la profession, le niveau d'éducation, le statut marital et la parité, ainsi que le statut tabagique, ont été collectées à partir des dossiers médicaux. Les modalités d'entretien étaient identiques à celles de la phase de pré-test.

Leur âge moyen était de 30,9 ± 4,7 ans et elles avaient 1,2 ± 1,0 enfants (Tableau 45). Soixante-quatre pour cent des femmes étaient recrutées au CHU de Poitiers, 13% dans un autre centre hospitalier du département, 7% dans une clinique privée et 16% au cabinet d'une sage-femme libérale (Figure 25). Plus de la moitié (51%) étaient des femmes enceintes et 49% étaient des femmes en suite de couches. Les femmes avaient principalement un niveau d'éducation universitaire (77%). La santé perçue moyenne était de 80,7 ± 17,6 sur 100.

Tableau 45 : Caractéristiques des femmes participantes à la phase de test

Caractéristiques	***N***	**%**
Statut		
Grossesse	153	51,0
Suite de couches	147	49,0
Age (ans)		
moyenne ± écart-type (min–max)	30,9 ± 4,7	(20,5–44,1)
[18–25]	33	11,0
[26–35[	206	68,7
>35	61	20,3
Recrutement par		
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers	193	64,3
Autre centre hospitalier de la vienne	38	12,7
Clinique privée	20	6,7
Professionnel libéral	49	16,3
Niveau d'éducation *		
Primaire, collège	29	10,4
Lycée	35	12,6
Université	214	77,0
Statut marital *		
Mariée ou en concubinage	272	93,2
Célibataire	20	6,8
Catégorie socioprofessionelle *		
Agricultrice, artisan, entrepreneurs, ouvrière, autre	59	20,6

Cadres et professions intellectuelles	42	14,6
Professions intermédiaires	95	33,1
Salariée	91	31,7
Renonciation à des soins pendant la grossesse		
Non	276	92,0
Oui	24	8,0
Parité * (nombre d'enfants)		
moyenne ± écart-type (min–max)	1,2 ± 1,0	(0–6)
0	81	27,7
1	119	40,8
≥2	92	31,5
Tabagisme pendant la grossesse *		
Non	254	87,3
Oui	37	12,7
Santé perçue (score from 0 to 100)		
moyenne ± écart-type (min–max)	80,7 ± 17,6	(12–100)
Médiane (Q1–Q3)	85	(76–93)
Trait anxieux perçu (score from 0 to 100)		
moyenne ± écart-type (min–max)	32,6 ± 24,3	(0–100)
Médiane (Q1–Q3)	27	(13–49,5)
Augmentation de l'anxiété liée à la grossesse *		
Non	138	46,3
Oui	160	53,7

Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile ; * : données manquantes

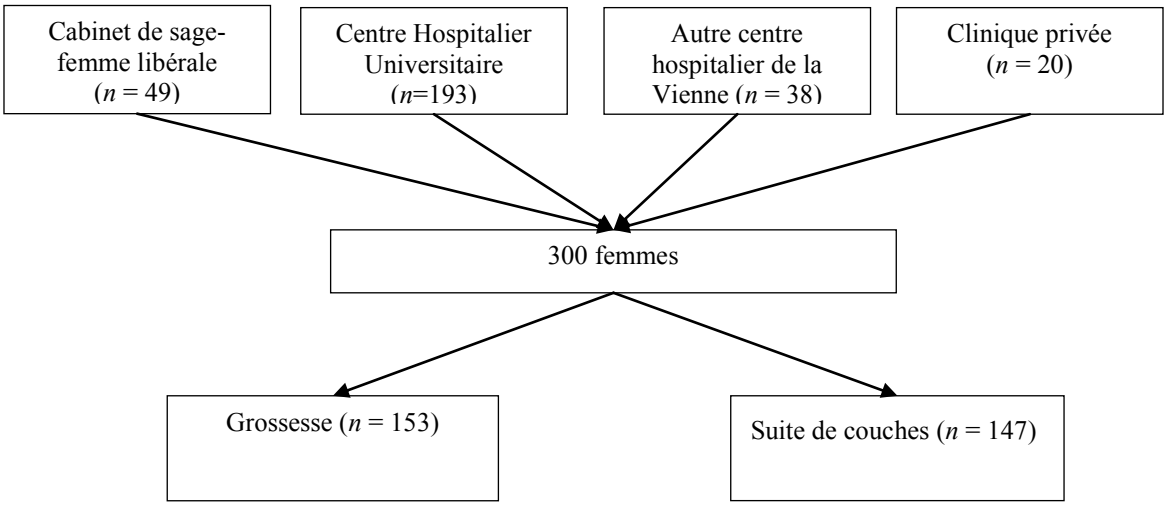


Figure 25 : Organigramme de l'étude quantitative

4.2. Analyse métrologique

Une nouvelle phase d'analyse métrologique a ensuite été réalisée en vue d'évaluer les qualités psychométriques des scores à créer, d'amener à reformuler des items et de supprimer ceux qui sont redondants ou qui ne s'agrègeraient pas bien avec leur dimension. Cette analyse a été réalisée par l'équipe UMR Inserm U1246 - SPHERE. Les qualités psychométriques des scores étaient explorées par le coefficient α de Cronbach (fiabilité du score) et le coefficient H de Loevinger (cohérence des réponses). Le α de Cronbach mesure la consistance interne qui est une estimation de la fiabilité du score. L'idée est de savoir la part de variance du score expliquée par un concept latent unique qui représenterait le concept que l'on cherche à mesurer (332). Généralement, on considère qu'un alpha de Cronbach >0,7 est suffisant. Le coefficient H de Loevinger mesure quant à lui la cohérence des réponses aux items. L'idée générale de ce coefficient est de considérer qu'il y a des réponses aux items fréquentes et d'autres réponses plus rares. Il semblerait incohérent qu'un individu avec un score faible n'ait donné que des réponses positives considérées comme rares, ou au contraire, qu'un individu avec un score élevé n'ai donné que des réponses négatives considérées comme rares. En d'autres termes, on vérifie que le niveau de réponse à chacun des items pour un individu donné est cohérent avec son niveau général. S'il donne pour quelques items des réponses considérées comme trop péjoratives ou trop favorables, on considère qu'il y a des incohérences. Le coefficient H est égal à 1 moins le ratio entre le nombre global d'incohérences observées et le nombre d'incohérences théoriques si les individus avaient répondu par hasard aux différents items. Un coefficient H>0,3 permet de considérer que les réponses aux items sont suffisamment cohérentes. Ce coefficient est calculable au niveau de l'échelle (ensemble des items) mais aussi pour chacun des items, mais n'est pas applicables aux formats de réponse continus (type EVA).

Les résultats pour les dimensions étudiées sont présentés dans le tableau 46.

Tableau 46 : Qualités psychométriques des dimensions du questionnaire psychosocial (phase de test)

Dimension explorée	**α de Cronbach**	**H de Loevinger**
Estime de soi (334)	0,78	0,36
Aversion pour le risque	0,55	0,32
Connaissance des noms ou de familles de molécules PE	0,13	0,30
Définition d'un PE	0,72	0,32
Sources d'exposition d'un PE	0,61	0,16
Voies d'exposition d'un PE	0,54	0,38
Connaissance des sigles plastiques	Non calculable	0,15
Gravité perçue (type Likert à 3 propositions)	0,84	0,35 (sauf pour un item 0,27)

Vulnérabilité perçue (type EVA)	0,95	-
Attentes d'un « bébé en bonne santé », inspiré de (234)	0,90	-
Hiérarchie des risques pendant la grossesse	0,80	-
Lieu de contrôle (224,226)		
- interne	0,61	0,25
- chance	0,49	0,14
- personnages puissants	0,54	0,18
- chance + personnages puissants	0,60	0,13
Efforts à fournir estimés pour changer son comportement	0,85	-
Consentement à appliquer les efforts estimés	0,42	0,25

PE : perturbateur endocrinien

Le score d'estime de soi validé en langue française repris en l'état dans le questionnaire (334) s'est révélé avoir de bonnes qualités psychométriques, avec un α de Cronbach de 0,78 et un H de Loevinger de 0,36. Les trois questions portant sur l'aversion du risque n'ont pas donné lieu à la création d'un score du fait d'un α de Cronbach trop faible, de même que pour les efforts à consentir pour changer de comportement (trois questions). Les dimensions « Connaissance des noms de molécules PE », « Définition d'un perturbateur endocrinien », « Sources d'exposition », « Voies d'exposition » et « Connaissance des sigles plastiques », bien que faiblement cohérentes prises les unes indépendamment des autres, sauf pour la définition d'un PE (α = 0,72 et H = 0,32), ont été regroupées pour créer un score de connaissances des perturbateurs endocriniens. Les dimensions « gravité perçue » et « vulnérabilité perçue », aux valeurs psychométriques satisfaisantes ont été regroupées pour construire un score de perception du risque.

Aucun problème de remplissage ni de données aberrantes n'ont été retrouvées. À partir de l'ensemble des réponses fournies dans les propositions « autres » laissées dans les questions, des propositions de réponse supplémentaires ont été ajoutées dans certaines questions dès lors que la fréquence observée des propositions était > 2%. Ces réponses étant très nombreuses et variées à la question « comment pensez-vous pouvoir agir ? », elles ont toutes été ajoutées dans le but d'identifier toutes les actions envisagées ou entreprises par les participantes à l'étude PREVED. Ces propositions n'étant pas toutes correctes ou cohérentes par rapport à la thématique des perturbateurs endocriniens, elles permettront aussi de mieux identifier les fausses croyances de ces femmes.

Le score du MHLC n'ayant pas de bonnes qualités psychométriques avec notre population d'étude, il a été modifié en reformulant les propositions et en ne conservant que trois propositions au lieu de six pour le locus « chance » et quatre au lieu de six pour le locus « personnages puissants » dans leurs

versions originales. Le lieu de contrôle (ou locus of control) est expliqué au paragraphe II.3. du présent chapitre. Au final, notre score du lieu de contrôle ne comporte plus que treize propositions.

Afin de prédire la capacité des femmes enceintes à maintenir un comportement de réduction de l'exposition aux PE (comportement sain) en mettant en œuvre des solutions efficaces, la version abrégée en treize items du score du sens de cohérence (SOC) a été introduite dans le questionnaire à ce stade de l'étude (224,227). Nous faisons donc l'hypothèse que les femmes enceintes seront en mesure de percevoir les événements qui l'entourent (comme l'intervention 3MES) comme compréhensibles, contrôlables et significatifs.

Le nombre de questions explorant l'aversion pour le risque ont été modifiées passant de trois à cinq. Deux propositions de réponse ont été supprimées dans la dimension « bébé en bonne santé ».

La dimension « Efforts à fournir estimés pour changer son comportement » a montré de bonnes qualités psychométriques (α = 0,85) et notre score « barrières à la croyance en l'action » est donc valide.

Les modalités de réponse pour les questions concernant l'aversion pour le risque, la façon dont les femmes ont vécu les informations reçues sur les perturbateurs endocriniens, et la gravité perçue (cf tableau 44), qui étaient dichotomiques ou ordonnées, ont été transformées en EVA de 10 cm dans le but d'affiner les réponses (1 mm = 1 point) et de permettre une hiérarchisation des items pour chacun de ces paramètres.

5. Phase d'ajustement du questionnaire

Dans cette dernière étape, le questionnaire a été administré à une sous-population de 30 femmes enceintes dans un but d'ajustement. Les femmes ont été recrutées de la même manière que pour la phase de pré-test. Les conditions d'entretien étaient les mêmes que celles appliquées aux étapes précédentes. Une dernière analyse métrologique a permis la finalisation du questionnaire. Les résultats sont présentés dans le tableau 47.

Tableau 47 : Qualités psychométriques des dimensions du questionnaire psychosocial (phase d'ajustement)

Dimension explorée	**α de Cronbach**	**H de Loevinger**
Estime de soi (334)	0,89	0,62
Aversion pour le risque (version 3 items)	0,56	-
Aversion pour le risque (version 5 items)	0,46	-
Gravité perçue (type EVA)	0,97	-

Vulnérabilité perçue (type EVA)	0,84	-
Définition d'un « bébé en bonne santé »	0,90	-
Hiérarchie des risques pendant la grossesse	0,76	-
Lieu de contrôle		
- interne	0,62	0,12
- chance	0,76	0,65
- personnages puissants	0,48	0,24
Sens de cohérence (224,227) global	0,91	0,49
- intelligibilité	0,84	0,54
- capacité à gérer	0,71	0,41
- signification	0,75	0,50

EVA : échelle visuelle analogique ; - : Coefficient H de Loevinger non applicable aux formats de réponse continus (type EVA)

L'aversion pour le risque présente toujours des qualités psychométriques insuffisantes, et ne donnera finalement pas lieu à la création d'un score. Néanmoins, les cinq propositions de réponse sous forme d'EVA seront conservées dans le questionnaire dans un but de hiérarchisation.

Concernant le lieu de contrôle notre score modifié et réduit à 13 items du MHLC n'a eu de bonnes capacités psychométriques que pour le sous-score « chance » et reste globalement peu satisfaisant. Néanmoins, il demeure important pour explorer le changement de comportement individuel (s'il est faible c'est peut-être parce que la maîtrise perçue des événements est faible).

Le SOC a montré quant à lui d'excellentes qualités psychométriques et permettra d'évaluer si l'intervention de PREVED a pu apporter du sens à l'adoption d'un comportement de réduction de l'exposition à des perturbateurs endocriniens.

Concernant la connaissance des risques, pour des raisons scientifiques relatives aux connaissances actuelles de la nocivité des différents plastiques, de même qu'en raison de l'arrivée des bioplastiques (comme le PLA, à base d'acide polylactique) portant le code de recyclage numéro « 7 » qui est identique à celui des polycarbonates à base de BPA, la question portant sur la connaissance des sigles de recyclage des plastiques a été retirée du score de connaissances.

II. Résultats : questionnaire final

La version finale du questionnaire, présentée en Annexe 3, est composée de 33 questions réparties en quatre parties principales. La durée d'administration du questionnaire est d'environ 45 minutes.

1. Partie « Anxiété avant questionnaire »

Cette partie évalue l'**anxiété perçue** : anxiété situationnelle, anxiété perçue sur les jours précédant d'administration du questionnaire, et trait anxieux. Ces trois niveaux d'anxiété perçue sont chacun explorés par une échelle analogique visuelle (EVA) : l'extrémité gauche était pour « Peu anxieuse » et l'extrémité droite pour « Très anxieuse ». Bien que très différentes dans leur format final, ces questions ont été initialement inspirées de l'inventaire de l'anxiété état-trait de Spielberger (337,338). L'anxiété situationnelle est évaluée juste avant et après l'administration du questionnaire afin d'estimer la variation de l'anxiété qui en découle.

2. Partie A, centrée sur la perception du risque et ses déterminants

Cette partie explore :

- l'**estime de soi**, explorée par un score français tiré de la littérature adapté de l'échelle de Rosenberg. Le score peut aller de 10 à 40 : plus le score obtenu est faible, plus l'individu aura une faible estime de lui-même (334). Les questions de ce score sont auto-administrées.

- la **santé perçue**, sur une échelle visuelle analogique : l'extrémité gauche était pour "Très mauvais état de santé" et l'extrémité droite pour "Excellent état de santé". Contrairement au score de santé perçue en usage dans les enquêtes françaises et européennes qui note de 0 à 10 de façon discrète (335), notre score mesure la santé perçue de 0 à 100 de façon continue.

- le **renoncement aux soins** avant et pendant la grossesse et l'**aversion pour le risque**. L'exploration de ces paramètre s'inspire d'enquêtes nationales (335,336). Dans notre questionnaire, l'aversion pour le risque est évaluée : (i) par la question : « Supposons qu'on vous assure à l'âge de 20 ans d'avoir une vie sans aucun problème de santé. En contrepartie, vous aurez une durée de vie plus courte. Acceptez-vous ce pacte ? Si vous acceptez ce pacte, combien d'années seriez-vous prête à sacrifier par rapport à votre espérance de vie (85 ans pour les femmes) ? » et (ii) au travers des antécédents perçus des risques pris par les femmes enceintes dans les domaines professionnel, sportif, sexuel, en terme de sécurité routière et concernant l'usage de substances psychoactives. La femme enceinte peut évaluer ces antécédents au moyen d'une EVA allant de « Jamais » à « Souvent ».

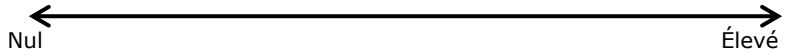
- la **gravité perçue** liée à l'exposition périnatale à des PE : elle est explorée par la perception générale du risque qu'à la femme enceinte. La question est répétée pour différentes cibles et âges de la vie : une femme enceinte, un nouveau-né, un adolescent, un adulte (Figure 26).

A.III.7.1. Pour cette affirmation, vous cocherez :
1 = Nul, 2 = Léger, 3 = Elevé.

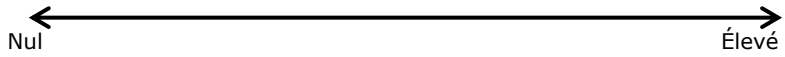
De façon générale, le risque des perturbateurs endocriniens pour la santé d'une femme enceinte est : ☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé

De façon générale, comment évaluez-vous le risque lié à une exposition à des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse :

A.III.7.2. Pour un nouveau-né :



A.III.7.3. Pour un adolescent :



A.III.7.4. Pour un adulte :

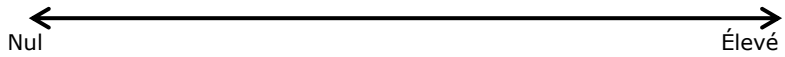


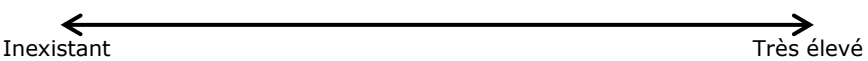
Figure 26 : Questions explorant la gravité perçue liée à une exposition à des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse

La réponse à la première question a été cotée ainsi : 0 points pour « nul », 33 points pour « léger » et 100 points pour « élevé ». Les trois autres questions permettent par leur format d'obtenir une note entre 0 et 100 points. La moyenne des notes attribuées aux quatre questions a permis la création d'un score de gravité perçu sur 100 points.

- la **vulnérabilité perçue** liée à l'exposition périnatale à des PE : elle est explorée par la perception du risque qu'à la femme enceinte pour la grossesse qu'elle est en train de vivre. La question est répétée pour différentes cibles (la femme enceinte et son enfant à naître) et différentes pathologies survenant à différents âges de la vie pouvant être reliées à des perturbateurs endocriniens (Figure 27).

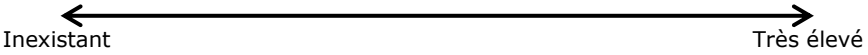
A.III.8. Pour chacune des échelles suivantes, placez une marque verticale sur la ligne pour indiquer votre évaluation vis-à-vis du risque correspondant.

A.III.8.1 Le risque des perturbateurs endocriniens **pour ma santé** est …

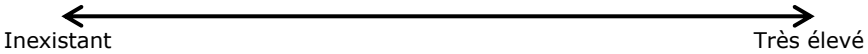


Le risque des perturbateurs endocriniens pour mon enfant …

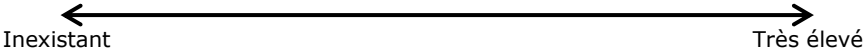
A.III.8.2. … de naître prématurément est :



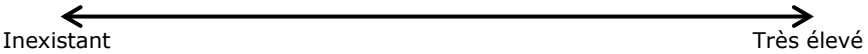
A.III.8.3. … d'avoir une anomalie congénitale, une malformation est :



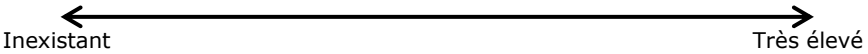
A.III.8.4. … d'avoir un petit poids à la naissance est :



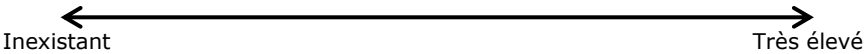
A.III.8.5. … d'être en surpoids à l'adolescence est :



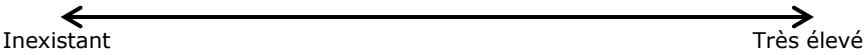
A.III.8.6. … de souffrir d'asthme est :



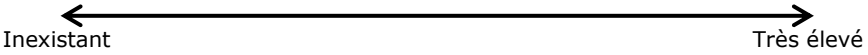
A.III.8.7. … de développer une allergie est :



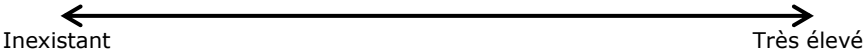
A.III.8.8. … de souffrir d'un déficit immunitaire est :



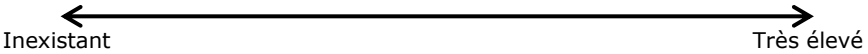
A.III.8.9. … d'avoir une puberté précoce ou tardive est :



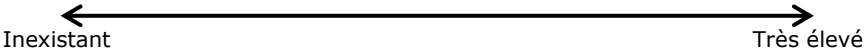
A.III.8.10. … d'avoir des difficultés à avoir des enfants à l'âge adulte est :



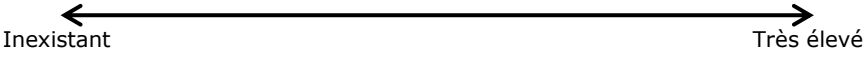
A.III.8.11. … de souffrir d'autisme est :



A.III.8.12. … de souffrir d'autres troubles du comportement est :



A.III.8.13. … de souffrir de troubles du développement moteur est :



A.III.8.14. … d'avoir un cancer à l'âge adulte est :

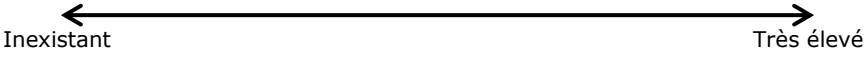


Figure 27 : Questions explorant la vulnérabilité perçue liée à une exposition à des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse

Concernant la vulnérabilité perçue, nous avons créé un score adapté du Perception of Pregnancy Risk Questionnaire (PPRQ) (257) qui traite de la perception du risque concernant la grossesse en cours. Ce score contient des questions sur les conséquences perçues d'une exposition à des PE sur la santé de la femme enceinte et sur la santé de son fœtus à différentes étapes de sa vie future, ces conséquences pouvant être liées à des expositions à des PE pendant la grossesse (nouveau-né, enfant, adolescent et adulte). Pour chaque question, la femme enceinte répond sur des échelles visuelles analogiques de 10 cm, 1 mm correspondant à 1 point. La moyenne des réponses à ces 14 propositions a permis la création d'un score de vulnérabilité perçue sur 100 points.

La moyenne des scores de gravité et de vulnérabilité perçue permet l'obtention d'un **score de perception du risque** périnatal lié aux PE sur 100 points.

- les **connaissances des PE**. Afin d'évaluer ces connaissances, nous avons créé un score centré sur la connaissance (i) des voies et (ii) sources d'exposition, (iii) la capacité à indiquer certains noms de molécules ou de familles de molécules suspectées de produire ou produisant un effet PE et (iv) la définition d'un PE. Les questions sont fermées (possibilité de répondre « oui », « non » ou « je ne sais pas »), excepté pour la partie « définition d'un PE ». Un photo-langage® est utilisé pour les sources d'expositions (Annexe 5). Le barème détaillé est donné dans le tableau 48.

Tableau 48 : Barème détaillé du score de connaissances des perturbateurs endocriniens

Thème abordé	Questions	Propositions de réponses	Barème détaillé
Voies d'exposition	**Comment imaginez-vous que des produits chimiques pouvant altérer votre santé puissent entrer dans votre corps ou celui de votre bébé ?** A.III.1.1. Par la peau A.III.1.2. Par la respiration A.III.1.3. Par l'alimentation A.III.1.4. Par l'eau bue A.III.1.5. Par le placenta A.III.1.6. Autre, précisez :	 ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐	- 1 point par réponse « Oui » - Pas de point pour les réponses à la proposition « Autre, précisez » - Total sur 5 points
Sources d'exposition	**Quelles sont, selon vous, les sources d'exposition possibles à ces produits chimiques pouvant altérer votre santé ?** - Sans prendre en compte les emballages (uniquement le contenu): A.III.2.1. Eau de source ou eau minérale A.III.2.2. Eau du robinet A.III.2.3. Produits frais non traités (fruits, légumes, poissons, *via*ndes) A.III.2.4. Gels douche, parfums, déodorants A.III.2.5. Crèmes de jour, crèmes anti-vergetures, maquillage, vernis à ongles A.III.2.6. Crèmes pour bébés, lotions pour bébés, lingettes, couches. A.III.2.7. Médicaments A.III.2.8. Produits ménagers A.III.2.9. Produits de bricolage A.III.2.10. Air ambiant A.III.2.11. Mobilier A.III.2.12. Jouets A.III.2.13. Bougies A.III.2.14. Encens	 ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP	- 1 point par réponse « Oui » - Pas de point pour les réponses aux deux propositions « Autre, précisez » - Total sur 22 points

	A.III.2.15. Parfums d'intérieur A.III.2.16. Autre, précisez : - et dans les emballages : A.III.2.17. Bouteilles plastiques A.III.2.18. Briques en carton A.III.2.19. Canettes A.III.2.20. Conserves industrielles A.III.2.21. Barquettes sous-vide A.III.2.22. Films plastiques A.III.2.23. Bouteilles en verre A.III.2.24. Autre, précisez :	☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐	
Capacité à nommer des molécules ou des familles de molécules	**Si oui [vous avez déjà entendu parler de perturbateurs endocriniens], pouvez-vous en nommer ? (Cochez la molécule que la femme enceinte nomme librement).** A.III.3.19. Bisphénol A A.III.3.20. Parabènes A.III.3.21. Phtalates A.III.3.22. Pesticides (Atrazine + DDT) A.III.3.23. PCB A.III.3.24. Retardateurs de flamme A.III.3.25. Alkylphénol (nonylphénol) A.III.3.26. Nitrates A.III.3.27. Phyto œstrogènes A.III.3.28. Métaux lourds (Al, As, Pb, Hg, Cd, tributylétain) A.III.3.29. Phénoxyéthanol A.III.3.30. Autre, précisez :	 ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	- 0,5 point par molécule ou famille de molécule citée, sauf « Bisphénol A » et « Parabènes » (1 point) - Pas de point pour les réponses à la proposition « Autre, précisez » - Total sur 6,5 points
Définition d'un perturbateur endocrinien	**Comment définiriez-vous un perturbateur endocrinien ?** A.III.4.1. Une molécule hormonale A.III.4.2. Une molécule chimique A.III.4.3. Une molécule produite par le corps A.III.4.4. Une molécule qui altère le fonctionnement du corps A.III.4.5. Une bactérie A.III.4.6. Un médicament A.III.4.7. Une molécule naturelle A.III.4.8. Autre, précisez :	 ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. NSP ☐	- 1 point par réponse « Oui » aux propositions 4.1., 4.2., 4.4., 4.6. et 4.7. - 1 point par réponse « Non » aux propositions 4.3. et 4.5. - Pas de point pour les réponses à la proposition « Autre, précisez » - Total sur 7 points
Score final	- Somme des réponses aux questions, sur 40,5 - Rapporter le résultat sur 100		

- les **connaissances perçues des PE**. Il est demandé à la femme enceinte d'estimer sa propre connaissance des PE sur une échelle analogique visuelle, de « Aucune connaissance » à « Bonnes connaissances ».

- le **concept d'un bébé en bonne santé** : il s'agit ici d'évaluer les attentes des femmes enceintes par rapport à la santé de leur enfant à naître. Il a été demandé aux femmes si elles étaient en accord avec plusieurs affirmations, par exemple: «un bébé en bonne santé a un poids normal à la naissance». Des échelles visuelles analogiques allant de « Pas du tout d'accord » à « Tout à fait d'accord » sont utilisées dans le but de prioriser les réponses en fonction de la perception de la femme enceinte (à plus ou moins long terme). Ce concept d'un bébé en bonne santé est adapté de la littérature (234). Un photo-langage® est utilisé (Annexe 5).

- la **personne de confiance**. La réponse à la question : « Quelle est la personne de votre entourage avec laquelle vous arrivez le plus facilement à parler, échanger sur votre grossesse ? » a pour but d'identifier la personne de confiance, qui exerce le plus d'influence sur la femme enceinte. Cette question est à rapprocher du déterminant « figure maternelle forte », discuté au chapitre IV-2.

- le **niveau de préoccupation de cinq risques de la grossesse** a été exploré : (i) les maux de la grossesse (type nausées ou problèmes urinaires), (ii) la consommation de toxiques (alcool, tabac, cannabis, autres), (iii) les maladies infectieuses (toxoplasmose, rubéole, listériose, virus du sida et de l'hépatite B), (iv) les maladies génétiques (trisomie 21) et métaboliques (diabète) de l'enfant, (v) les produits chimiques, au moyen d'EVA allant de « pas du tout préoccupant » à « très préoccupant », dans le but d'établir une hiérarchie, par rapport aux préoccupations relatives au risque chimique. Un photo-langage® est utilisé (Annexe 5).

- la **façon dont la femme enceinte a entendu parler des PE** et le cas échant, **comment elle a vécu les informations** qu'elle a reçues : compréhensibles/complexes, pas assez/trop scientifiques, réalistes/exagérées, laissant indifférente/stressantes, incomplètes/complètes. Ces deux paramètres ont pour but d'explorer le rôle de l'information apportée par les médias, les études, et les relations (personnelles, amicales, professionnelles, professionnels de santé).

- le rapport à la **visibilité du risque** : « Je ne crois que ce que je vois » : qu'en pensez-vous ? 1 = Pas du tout d'accord, 2 = Pas d'accord, 3 = D'accord, 4 = Fortement d'accord ».

3. Partie B: croyance en l'action de réduction de l'exposition

Cette partie évalue les croyances dans l'action de réduction de l'exposition. Cette partie recherche les leviers et barrières à l'adoption de comportements de réduction de l'exposition à des PE :

- la **capacité perçue** à pouvoir réduire son exposition : « Pensez-vous pouvoir éviter à votre échelle les produits chimiques pouvant perturber votre santé ? », sur une EVA allant de « Pas du tout » à « Beaucoup ». La réponse à cette EVA permet de caractériser un des leviers nécessaires à l'adoption d'un comportement sain.

- la **connaissance et l'application de solutions**, même partielles pour réduire sa propre exposition aux PE (question: « Comment pensez-vous pouvoir agir ? (cocher ce que la femme enceinte nomme librement) »). Lorsque la femme enceinte suggère une solution, il lui est demandé si elle a seulement l'idée, si elle applique déjà cette solution et si elle a l'intention de l'appliquer quand elle ne l'applique pas encore. Cette question ouverte nous permet d'avoir des réponses très variées, y compris toutes les « fausses croyances » (celles qui ne sont pas véritablement à ce jour des solutions pour réduire l'exposition aux PE). La fabrication de produits de consommation par soi-même ainsi que la consommation de produits issus de l'agriculture biologique, font partie des solutions pouvant réduire l'exposition aux PE. Pour ces deux solutions en particulier, une réponse

détaillée est attendue (i) sur les produits fabriqués et (ii) sur les raisons de la non consommation de produits issus de l'agriculture biologique.

- le **lieu de contrôle** (Locus Of Control ou LOC) avec un score français adapté du Multidimensional Health Locus of Control (MHLC) (224,226). La femme enceinte obtient ainsi trois sous-scores, correspondant au lieu de contrôle « interne », « externe : chance » ou « externe : personnages puissants (axé sur les professions médicales) ». Ce score est important pour évaluer la capacité d'une femme enceinte à changer ses propres comportements.

- Le **sens de cohérence** (Sense of Coherence ou SOC) à partir d'un score en français existant dans la littérature (227). Ce score explore la capacité de la femme enceinte à percevoir les événements qui l'entourent comme compréhensibles, contrôlables et significatifs. Si tel est le cas, elle sera en mesure de se maintenir en bonne santé en mettant en œuvre des solutions efficaces permettant d'y parvenir. Les questions de ce score sont auto-administrées.

- L'**attachement aux habitudes**. Il est demandé à la femme interrogée si ses habitudes sont importantes pour elles et si elle serait prête à les changer si cela pouvait réduire son exposition.

- Les **efforts à fournir** en vue d'adopter un comportement sain. La femme interrogée estime sur une EVA allant de « Aucun effort » à « Énormément d'efforts » combien les efforts à fournir pourraient être importants en termes de confort, d'argent et de temps pour changer ses habitudes afin de réduire son exposition à des PE (« efforts à fournir estimés pour changer son comportement »). Pour chaque paramètre (financier, temps et confort), il lui est ensuite demandé si elle consentirait à fournir les efforts estimés pour réduire son exposition. Les réponses fournies aux EVA constituent un score caractérisant les barrières à l'adoption d'un comportement sain.

- L'**intention de suivre des cours collectifs de préparation à l'accouchement** et les raisons de la réponse obtenue.

- Les **habitudes alimentaires** : conservation des habitudes alimentaires hors du domicile et raison en cas de réponse négative, temps passé à préparer les repas chaque jour.

4. Partie « Anxiété situationnelle après questionnaire »

Cette partie évalue l'anxiété situationnelle perçue au moyen d'une EVA identique à celles décrites à la partie « Anxiété avant questionnaire ». Cette partie permet d'évaluer l'anxiété situationnelle générée par l'administration du questionnaire.

III. Discussion

Au cours du développement de ce questionnaire, les dimensions psychosociales qui seront explorées tout au long de l'étude PREVED ont été évaluées.

L'analyse métrologique est une étape majeure des phases de validation du questionnaire. Elle a permis d'obtenir un questionnaire présentant une bonne acceptabilité, fiable et de bonne construction. L'utilisation du coefficient α de Cronbach (fiabilité du score) et du coefficient H de Loevinger (cohérence des réponses) nous ont permis de tester plusieurs scores que nous avons créés spécialement pour l'étude PREVED ainsi que d'autres scores existants dans la littérature pour notre population d'étude. L'utilisation du coefficient α de Cronbach, bien que très répandue, peut cependant être discutée, car le coefficient obtenu dépend du nombre d'items relatifs à la dimension étudiée : il pourra être sous-évalué pour des dimensions comportant un faible nombre d'items (3 ou 4) et surévalué quand ce nombre dépasse les 12 items, avec pour conséquence une conclusion erronée sur la fiabilité du score. Il est probable que nous n'ayons pas pu valider de score « d'aversion pour le risque » pour cette raison, ce score ayant comporté trois puis cinq questions. Un faible coefficient α de Cronbach dans ces conditions doit donc être à relativiser. Le coefficient H de Loevinger n'est quant à lui pas applicable dans le cas de variables numériques, comme c'était le cas pour les items présentés sous forme d'EVA.

Quatre scores ont été créés pour PREVED : (i) un score de perception du risque, subdivisé en scores de gravité et de vulnérabilité perçues, (ii) un score de connaissance des perturbateurs endocriniens et (iii) un score de barrières à l'action ; (iv) la capacité perçue à pouvoir réduire son exposition, bien qu'explorée par une seule question, est utilisable comme un score pour caractériser un levier de l'action de modification du comportement. Barrières et leviers à l'adoption d'un comportement sain permettent l'exploration de la croyance en l'action.

Gravité et vulnérabilité perçus ont présenté des coefficients α de Cronbach corrects, de 0,97 et 0,84 respectivement. Ces scores s'inscrivent dans une prise en considération globale à la fois de la femme et de son enfant, mais aussi des différents stades de la vie future de l'enfant dans la description de la perception des risques.

Le score de connaissances comportait un nombre important d'items (45), ainsi qu'une pondération dans la notation de certains d'entre eux. Pour ces raisons, l'utilisation du coefficient α de Cronbach n'était pas indiquée. Le coefficient H de Loevinger était cependant acceptable pour les dimensions incluses dans ce score (H>30), excepté pour les « sources d'exposition d'un PE », signe que les réponses aux items étaient globalement cohérentes lors des phases de développement du questionnaire. De plus, aucun problème de remplissage n'était à déplorer. En effet, le fait d'aborder

les connaissances à travers 4 dimensions plutôt qu'en un seul bloc a pu permettre d'éviter une forme d'ennui ou de saturation de la part des participantes au moment de l'administration et pouvant être à l'origine de réponses incohérentes ou aléatoires aux questions posées, ce qui n'a donc pas été le cas dans ces travaux. Considérant ces éléments, nous avons choisi de conserver notre score de connaissances pour l'étude PREVED.

Concernant la croyance en l'action explorée par deux scores indépendants traitant (i) des leviers et (ii) des barrières à l'adoption d'un comportement sain, il est à noter que le score de barrières à l'action créé pour l'étude PREVED présente de bonnes qualités psychométriques en dépit du fait qu'il ne comporte que trois items.

Dans la version finale du questionnaire, le score du lieu de contrôle et du sens de cohérence figurent dans la partie B « croyance en l'action ». Ce choix se justifie par l'utilisation qui sera faite de ces scores dans l'explication des modifications de comportements qui seront observées au cours de l'étude PREVED. Nous avons pu valider sur notre population cible deux scores existants dans la littérature : le score d'estime de soi et le SOC.

Notre score modifié du lieu de contrôle n'a pas démontré de qualités psychométriques satisfaisantes. Cependant, il n'a été testé que sur 30 femmes enceintes lors de la phase d'ajustement et son importance pour explorer le changement de comportement individuel a justifié son maintien dans le questionnaire, destiné à être administré à 210 femmes dans le cadre de l'étude PREVED.

Nous n'avons pas testé la reproductibilité des mesures (test-retest) car les femmes participantes à chaque étape de validation du questionnaire (pré-test, test et ajustement) n'étaient pas les mêmes.

Afin d'éviter les biais dus à l'auto-administration, principalement liés à une mauvaise compréhension des questions, ce mode d'administration n'a été retenu que pour les questions auto-administrées des scores de la littérature n'ayant pas été modifiés dans le questionnaire (estime de soi, sens de cohérence). Toutes les autres questions du questionnaire étaient hétéro-administrées par un enquêteur. L'hétéro-administration par l'enquêteur étant susceptible d'apporter un biais d'information (332), chaque enquêteur impliqué dans les étapes de validation du questionnaire était spécialement formé et un guide de l'enquêteur était mis à sa disposition (version finale en Annexe 4) afin d'homogénéiser le déroulement des entretiens et de n'apporter que les informations nécessaires à la compréhension de la question. Le photo-langage® était utilisé afin d'en améliorer l'accessibilité tout en limitant aussi les biais d'information (Annexe 5).

La graduation choisie dépendait des réponses attendues (332). Des propositions de réponses dichotomiques (de type oui/non) présentent l'avantage d'être simples et reproductibles, mais

permettent peu de richesse dans les réponses fournies par les individus. Afin d'éviter de biaiser les réponses fournies par ce type de question à réponse obligatoire, une proposition de réponse « NSP » (ne sait pas) a été ajoutée pour les questions relatives au score de connaissance. Des propositions de réponse ordinales de type Likert fournissent une information plus riche et précise, mais un nombre impair de possibilité de réponses doit être, si possible, évité car les sujets auront tendance à choisir la modalité médiane. Notre questionnaire ne comporte qu'une seule question proposant un nombre de modalités impaires de réponse. Pour la majorité des questions spécialement créées pour le questionnaire, des EVA ont été utilisées pour apporter la meilleure précision possible et de l'objectivité aux réponses fournies lorsque cela était requis, en particulier pour la création de scores. En effet, chaque EVA utilisée mesure 10 centimètres de long, et chaque millimètre entre l'origine à gauche de l'échelle et la marque faite par la femme enceinte compte pour un point, de sorte que chaque EVA permette d'obtenir des scores allant de 0 à 100 points. L'analyse des réponses aux EVA requérait une attention particulière lors des étapes de développement du questionnaire, car des réponses au hasard par les participantes n'étaient pas exclues.

IV. Conclusion

Ce questionnaire psychosocial nous permettra (i) d'évaluer si les dimensions psychosociales sont modifiées par l'intervention de PREVED, (ii) d'identifier des déterminants d'une évolution des scores psychosociaux relatifs aux connaissances, attitudes (perception des risques) et pratiques (comportements) des femmes enceintes et (iii) de donner des éléments sur les raisons pour lesquelles l'intervention contextualisée de l'étude PREVED aura fonctionné ou non pour chaque femme. Il pourra être également utilisé dans d'autres contextes de recherche interventionnelle : dans ce cas, une adaptation transculturelle sera nécessaire. Enfin des extraits de ce questionnaire pourraient être repris dans le cadre d'actions d'EPS d'acteurs de terrain, par exemple en santé au travail.

Dans ce chapitre, l'auteur a réalisé l'étape conceptuelle du questionnaire.

Les entretiens semi-dirigés ont été réalisés par une étudiante sage-femme.
L'auteur a pris les décisions critiques des trois axes majeurs du focus group et y a participé (Participant numéro 7, doctorant en santé environnementale).

Le focus group était animé par le Dr Albouy-Llaty et l'observateur était un étudiant en Master 1.
L'auteur était l'une des quatre personnes qui ont analysé les verbatim, les trois autres étant deux étudiants en Master 1 et une étudiante de Master 2. L'auteur a pris les décisions scientifiques essentielles au regroupement des idées en arbres thématiques à l'aide du logiciel RQDA. Il a sélectionné les questions et choisi de reprendre certains scores de la littérature, de les traduire lorsqu'il n'existait pas de version validée en français et de créer les questions non représentées dans la littérature et nécessaires à l'exploration des dimensions requises pour l'étude PREVED.

Fort des connaissances acquises lors de l'étape conceptuelle, l'auteur a collaboré avec les membres du groupe DisProSE lors de l'étape de validation interne qualitative : choix des éléments pertinents et regroupement des éléments retenus en 4 principales parties. L'auteur a pris la décision du mode d'administration du questionnaire. La formulation des questions et la graduation des items ont été validées en concertation entre l'auteur et le Dr Albouy-Llaty.

L'auteur a conçu la brochure d'information ayant permis le recrutement des femmes enceintes lors des étapes de validation du questionnaire (Annexe 6). Il a participé au recrutement des femmes enceintes auprès des sages-femmes libérales ainsi qu'à l'administration du questionnaire lors des étapes de validation, assisté par une attachée de recherche clinique et deux étudiantes sages-femmes.

Les analyses métrologiques ont été effectuées par le Pr Hardouin ainsi qu'une interne en pharmacie, de l'UMR Inserm U1246 – SPHERE de Nantes. Les résultats de ces analyses métrologiques ont permis à l'auteur de prendre les décisions scientifiques nécessaires concernant le format du questionnaire et la création des scores.

La version finale du questionnaire ainsi que ses annexes (guide de l'enquêteur (Annexe 4) et photo-langage® (Annexe 5)) ont été conçus par l'auteur et validés en concertation avec le Dr Albouy-Llaty ainsi que l'attachée de recherche clinique de l'étude PREVED.

Ce chapitre fait l'objet d'une communication affichée :

S.ROUILLON, L.ENJALBERT, J-B. HARDOUIN, V.MIGEOT, M.ALBOUY-LLATY, GROUPE DISPROSE : « Perception du risque des perturbateurs endocriniens et grossesse : conception d'un questionnaire psycho-social », 2ème congrès international d'épidémiologie et de santé publique de l'Association Des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF) et de la Société Française de Santé Publique (SFSP), 2017

CHAPITRE IV-2 : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET GROSSESSE : CONNAISSANCES, ATTITUDES ET PRATIQUES DE PRÉVENTION CHEZ LES FEMMES ENCEINTES

Cette étude a reçu l'approbation du Comité de Protection des Personnes Ouest III (référence 2015-A00031-48, avis favorable du 19 mai 2015).

I. Contexte

Conscient de l'état de vulnérabilité qu'est la grossesse, le corps médical français apporte de nombreux conseils aux femmes enceintes, mais ces derniers concernent peu souvent les PE (339,340). Cependant, en raison de l'omniprésence des PE dans notre environnement, les gynécologues ont commencé à s'impliquer et à modifier leurs pratiques professionnelles (341), et des recommandations sur les expositions à des PE destinées aux femmes enceintes sont maintenant suggérées (342–344) : «Ne colorez pas vos cheveux et utilisez le moins possible de cosmétiques et de lotions pendant la grossesse» et «évitez l'utilisation de certains types de plastiques et réduisez la consommation de conserves»; en sont des exemples.

Ces recommandations ou conseils peuvent être personnalisés et ainsi prendre en considération les perceptions des femmes enceintes, comme c'est déjà le cas dans d'autres domaines, comme les habitudes alimentaires et la pratique d'une activité physique (345). En outre, le développement des capacités des femmes enceintes à choisir elles-mêmes d'adopter des comportements sains est maintenant encouragé, par l'utilisation de brochures ou la création d'interventions éducatives sur la santé environnementale (346). Principalement à travers l'utilisation de produits cosmétiques ou de soins personnels, des études récentes ont commencé à évaluer le comportement des femmes enceintes vis-à-vis des PE et des composés chimiques environnementaux (347), et le risque pouvant résulter d'une utilisation chronique de ces produits (279,348).

Les objectifs de ce travail étaient de décrire les connaissances, les attitudes et les comportements des femmes vis-à-vis des PE, d'explorer la perception des risques liés aux PE dans cette population et d'évaluer l'anxiété situationnelle générée par l'hétéroadministration d'un questionnaire de grossesse traitant des PE, au moyen d'une étude mixte.

II. Matériels et méthodes

1. Cadre de l'étude

La méthodologie et la population de l'étude qualitative est présentée au Chapitre IV-1. , paragraphe I.1.1.

2. Population et recrutement

La population de l'étude quantitative et son mode de recrutement sont présentés au Chapitre IV-1., paragraphe I.4.1.

4. Analyse statistique

3. Recueil des données

Le recueil des données de l'étude quantitative est décrit au Chapitre IV-1., paragraphe 4.1.

3.1. Connaissances des PE

Les connaissances des femmes enceintes au sujet des PE ont été évaluées au moyen de questions centrées sur la définition d'un PE, la capacité à donner quelques noms de molécules, les sources d'exposition, les voies d'exposition et les moyens d'éviter certains PE. L'ensemble constituait un score sur 100 points. Certaines questions comportaient des différences dans leur formulation et dans les choix de réponses proposés par rapport à la version finale du questionnaire décrite au Chapitre IV-1., paragraphe II. La connaissance perçue des PE a aussi été évaluée.

3.2. Attitudes : perception des risques liés aux PE

La perception des risques liés aux PE pour la santé maternelle et la santé fœtale a été explorée dans le questionnaire. La gravité perçue était explorée en questionnant la femme sur le risque perçu de façon générale pour une femme enceinte et vis-à-vis de différents troubles pouvant être visibles dès la naissance ou plus tard dans la vie d'un individu. La vulnérabilité perçue reprenait ces mêmes questions mais en les plaçant dans le contexte de la grossesse en cours ou juste terminée. Certaines questions comportaient des différences dans leur formulation et dans les modalités de réponses proposées par rapport à la version finale du questionnaire décrite au Chapitre IV-1., paragraphe II.

Les questions sont détaillées aux figures 28 et 29. Le concept du « bébé en bonne santé » a aussi été évoqué (234,257) de même que la hiérarchie des risques inhérents à la grossesse (Chapitre IV-1, paragraphe I.4.2.).

3.3. Comportements

Nous avons exploré les comportements à travers la croyance et les inducteurs de l'action, (i) au moyen de questions sur les actions possibles pour limiter l'exposition d'EDC comme « Pensez-vous pouvoir agir à votre niveau pour ne pas être exposée à des produits chimiques pouvant perturber votre santé ? » et « Comment pensez-vous pouvoir agir? » et (ii) par des questions centrées les efforts visant à réduire l'exposition (financiers, en terme de temps et en terme de confort).

3.4. Anxiété perçue

Les femmes ont évalué leur propre niveau d'anxiété situationnelle avant et après avoir répondu au questionnaire sur une EVA : l'extrémité gauche était pour "Peu anxieuse" et l'extrémité droite pour "Très anxieuse". L'anxiété des jours précédents et le trait anxieux ont également été évalués avec le même outil. Cette approche de la mesure de l'anxiété situationnelle et du trait anxieux avait été initialement inspirée par le State-Trait Anxiety Inventory (337,338).

4.1. Analyse qualitative

La méthodologie de l'analyse qualitative est présentée au Chapitre IV-1, paragraphe I.1.1.

4.2. Analyse quantitative

Notre score de perception des risques liés à l'exposition périnatale à des PE a été créé à partir d'éléments pertinents issus de l'étude qualitative précédemment décrite et ayant donné lieu à la création de versions préliminaires du questionnaire psychosocial. Le score était composé par deux facteurs : gravité perçue et vulnérabilité perçue. Chaque facteur était rapporté sur 100 points et le score final de perception des risques était une moyenne du score obtenu pour ces deux facteurs. Les questions ayant permis d'établir ce score sont détaillées aux figures 28 et 29. Il est important de signaler que le format du sous-score de gravité perçue a évolué par la suite dans la version finale du questionnaire, les modalités de réponse type Likert ayant été remplacées par des EVA pour les items

concernant le risque pour un fœtus. Cette section ne comporte plus que 3 items dans la version finale.

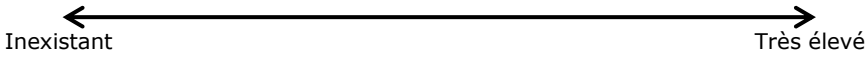
7. Pour chacune des affirmations, vous cocherez :
1 = Nul, 2 = Léger, 3 = Elevé.

De façon générale, le risque des perturbateurs endocriniens pour la santé d'une femme enceinte est :	☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé
De façon générale, comment jugez-vous le risque des perturbateurs endocriniens pour un fœtus concernant :	
7.1. La prématurité	☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé
7.2 Une anomalie congénitale/malformation	☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé
7.3. L'allergie	☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé
7.4. Un petit poids à la naissance	☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé
7.5. Le fait d'avoir des difficultés à avoir des enfants à l'âge adulte	☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé
7.6. Le fait d'avoir une puberté précoce ou tardive	☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé
7.7. Le fait d'avoir un cancer à l'âge adulte	☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé
7.8. Un surpoids à l'adolescence	☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé
7.9. L'asthme	☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé
7.10. Le déficit immunitaire	☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé
7.11. Les troubles cognitifs (diminution du QI)	☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé
7.12. Les troubles du comportement	☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé
7.13. Les troubles du développement moteur	☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé

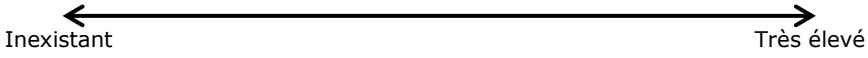
Figure 28 : Questions constituant le sous-score de gravité perçue

8. Pour chacune des échelles suivantes, placez une marque verticale sur la ligne pour indiquer votre évaluation vis-à-vis du risque correspondant.

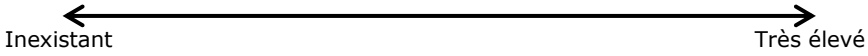
8.1. Le risque des perturbateurs endocriniens pour ma santé est :



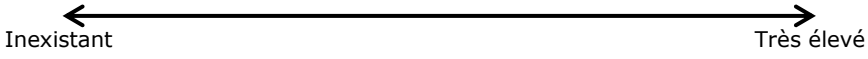
8.2. Le risque des perturbateurs endocriniens pour mon enfant de naître prématurément est :



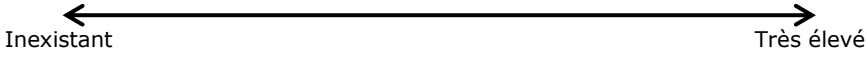
8.3. Le risque des perturbateurs endocriniens pour mon enfant d'avoir une anomalie congénitale, une malformation est :



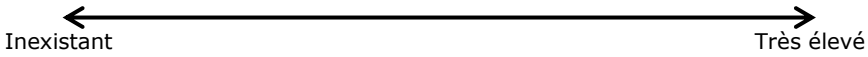
8.4. Le risque des perturbateurs endocriniens pour mon enfant de développer une allergie est :



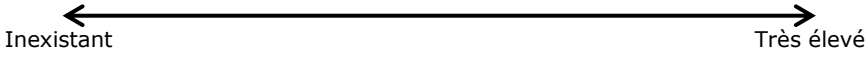
8.5. Le risque des perturbateurs endocriniens pour mon enfant d'avoir un petit poids à la naissance est :



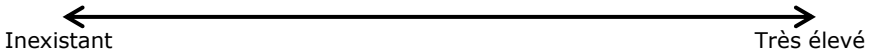
8.6. Le risque des perturbateurs endocriniens pour mon enfant d'avoir des difficultés à avoir des enfants à l'âge adulte est :



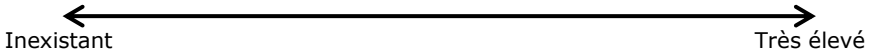
8.7. Le risque des perturbateurs endocriniens pour mon enfant d'avoir une puberté précoce ou tardive est :



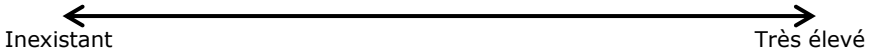
8.8. Le risque des perturbateurs endocriniens pour mon enfant d'avoir un cancer à l'âge adulte est :



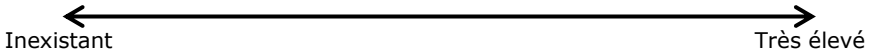
8.9. Le risque des perturbateurs endocriniens pour mon enfant d'être en surpoids à l'adolescence est :



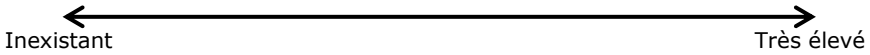
8.10. Le risque des perturbateurs endocriniens pour mon enfant de souffrir d'asthme est :



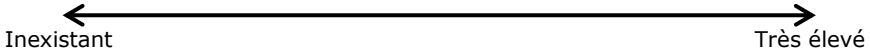
8.11. Le risque des perturbateurs endocriniens pour mon enfant de souffrir d'un déficit immunitaire est :



8.12. Le risque des perturbateurs endocriniens pour mon enfant de souffrir de troubles cognitifs est :



8.13. Le risque des perturbateurs endocriniens pour mon enfant de souffrir de troubles du comportement est :



8.14. Le risque des perturbateurs endocriniens pour mon enfant de souffrir de troubles du développement moteur est :

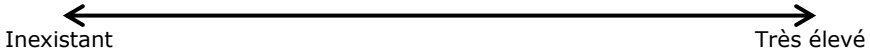


Figure 29 : Questions constituant le sous-score de vulnérabilité perçue

Les variables continues ont été exprimées par la moyenne, l'écart type et les premiers et derniers quartiles. Les variables catégorielles ont été exprimées en fréquence et en pourcentage.

Les variables identifiées par l'étude qualitative en tant que déterminant de la perception des risques en analyse bivariée avec les variations du score de perception des risques pour variable à expliquer. Celles qui avaient un $p < 0,20$ en analyse bivariée ont été incluses dans un modèle de régression linéaire multivarié. D'autres données extraites de notre questionnaire psychosocial ont été testées en analyse bivariée et incluses dans l'analyse statistique multivariée suivant le même critère de significativité : des scores issus du lieu de contrôle multidimensionnel en santé (Multidimensional Health Locus of Control ou MHLC) (224,226), le score d'estime de soi (334), la réponse à une question explorant l'invisibilité des PE dans notre environnement quotidien, un score de connaissance des PE créé par notre équipe (268), la santé perçue et le trait anxieux perçu.

La différence d'anxiété situationnelle entre après et avant administration du questionnaire a été utilisée pour définir l'anxiété générée par l'administration du questionnaire. Un t-test apparié a été réalisé pour évaluer ce paramètre. Il a ensuite été catégorisé comme (i) « anxiété accrue » si la différence était strictement supérieure de zéro point, ou (ii) « anxiété stabilisée ou diminuée » si

cette différence était égale ou inférieure de zéro point. Les variables continues telles que la santé perçue, le trait anxieux perçu et le score de connaissances des PE ont ensuite été catégorisées en quartiles selon la distribution de l'échantillon. Des analyses bivariées ont été réalisées pour évaluer l'augmentation de l'anxiété situationnelle en fonction de facteurs comme l'âge, la catégorie socioprofessionnelle, la santé perçue, le trait anxieux perçu, l'anxiété perçue liée à la grossesse et la connaissance des PE. Un modèle de régression logistique multivarié a été appliqué pour évaluer les déterminants de l'augmentation de l'anxiété situationnelle. Les variables associées à une augmentation pour un degré de signification inférieur à 0,20 en analyse bivariée ont été incluses dans le modèle, sauf pour l'âge. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide des logiciels SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, États-Unis) et Stata Statistical Software : version 14 (College Station, TX, États-Unis: StataCorp LP).

III. Résultats

1. Caractéristiques des femmes

Trois cents femmes ont été incluses dans l'étude transversale. Leurs caractéristiques sont décrites au chapitre IV-1, paragraphe I.4.1.

2. Connaissances des perturbateurs endocriniens

Dans cet échantillon, 54,3% des femmes n'avaient jamais entendu parler de PE. Le score moyen de connaissance des PE était de 42,9 ± 9,8 sur 100 (de 13,5 à 75,7). Le score moyen des connaissances perçues des PE était de 19,0 ± 16,6 sur 100 (de 0,0 à 78,0) (Tableau 49).

Tableau 49 : Connaissances des perturbateurs endocriniens par les participantes

Connaissance détaillée	***N***	**%**
A déjà entendu parler de PE		
Non	163	54,3
Oui	137	45,7
Score de connaissance des PE		
moyenne ± écart-type (min–max)	42,9 ± 9,8	(13,5–75,7)
Connaissances perçues des PE		
moyenne ± écart-type (min–max)	19,0 ± 16,6	(0,0–78,0)
Molécules ou catégorie de molécules citées		
Pesticides	36	26,3
Bisphénol-A	35	25,6
Parabènes	33	24,1
Phtalates	8	5,8
Nitrates	2	1,5
Métaux lourds	2	1,5

Polychlorobiphényles (PCB)	1	0,7
Alkylphénols	1	0,7
Phyto-œstrogènes	1	0,7
Retardateurs de flamme	0	0,0
Définition d'un PE		
Une molécule qui altère le fonctionnement du corps	250	83,3
Un médicament	131	43,7
Une molécule chimique	196	65,3
Une molécule produite par le corps	131	43,7
Une molécule naturelle	120	40,0
Une molécule hormonale	99	33,0
Une bactérie	55	18,3
Sources d'exposition à des PE		
Cosmétiques	274	91,3
Produits d'hygiène corporelle	260	86,7
Plats préparés	255	85,0
Eau du robinet	246	82,0
Canettes	241	80,3
Médicaments	240	80,0
Conserves	232	77,3
Produits sous-vide	204	68,0
Produits frais	168	56,0
Eau embouteillée	135	45,0
Légumes du potager non traités	84	28,0
Voies d'exposition à des PE		
Alimentation	296	99,0
Peau	265	88,6
Eau de boisson	264	88,3
Respiration	228	76,3
Sang	155	51,8
Connaissance des sigles plastiques		
Non	152	50,7
Oui	148	49,3

PE : perturbateur endocrinien

Les sources d'exposition les plus connues étaient les cosmétiques (91,3%). Cinquante virgule sept pourcents des femmes ne connaissaient pas les sigles plastiques. Parmi les 137 femmes qui avaient entendu parler de PE, ceux qui étaient principalement cités étaient les pesticides (26,3%), le BPA (25,6%) et les PB (24,1%). Le nombre moyen de PE nommés était de 0,9 ± 1 (de 0 à 4). Les principaux vecteurs d'information étaient les médias (64,2% télévision, 46,0% magazines et 38,7% Internet), les relations amicales (47,5%), les relations professionnelles (37,2%) et les professionnels de la santé (4,3%).

3. Attitudes

3.1. Perception des risques liés aux perturbateurs endocriniens

3.1.1. Données qualitatives

3.1.1.1. Gravité perçue

Les femmes enceintes recrutées pour les entretiens semi-structurés ont répondu à la question suivante : « Sur une échelle de 0 (pas du tout)-10 (maximum), quel est votre niveau de préoccupation sur ce sujet des molécules chimiques ? ». Les notes obtenues sont présentées à figure 30.

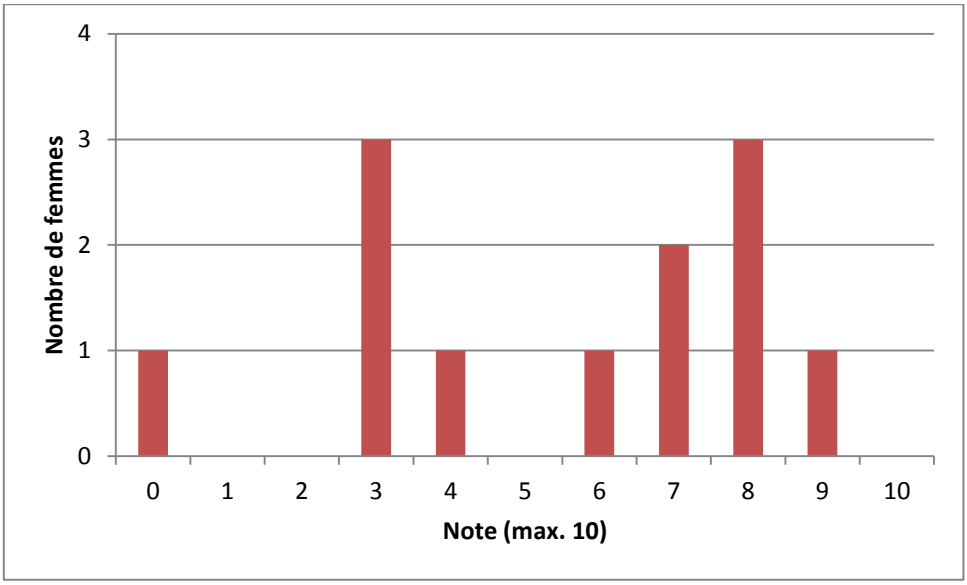


Figure 30 : Notes obtenues à la question : « Sur une échelle de 0 (pas du tout)-10 (maximum), quel est votre niveau de préoccupation sur ce sujet des molécules chimiques ? » (n = 12)

La note médiane pour cette question était de 6,5.

3.1.1.2. Vulnérabilité perçue

Les réponses des femmes enceintes à la question « Pour vous y a-t-il un risque lié à l'exposition à ces molécules chimiques ? Sur une échelle de 0 (pas du tout)-10 (maximum) ? Pour votre bébé dans le ventre ? Pour votre bébé à la naissance ? Pour votre enfant durant son enfance ? Pour votre enfant à l'âge adulte ? » Sont présentées à la figure 31.

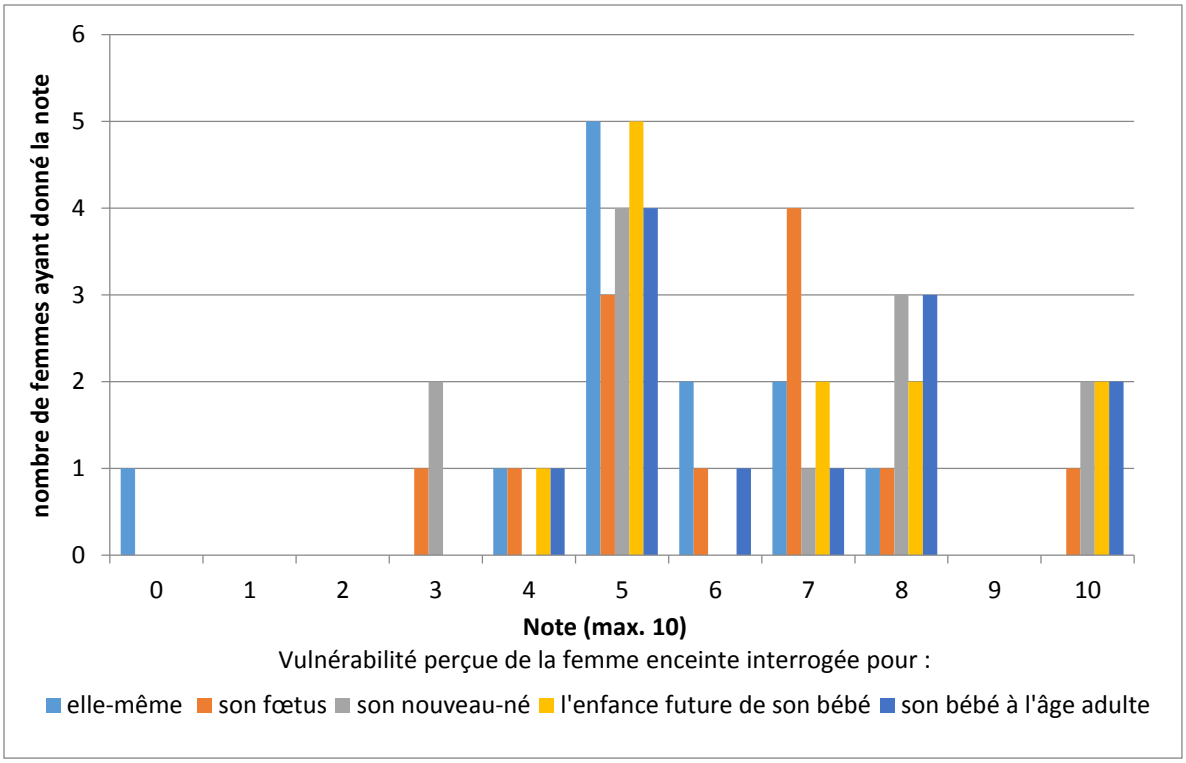


Figure 31 : Vulnérabilité perçue de la femme enceinte interrogée pour elle-même et son enfant à naître (n=12)

Les réponses obtenues indiquent que le risque perçu n'est pas le même suivant la cible du risque (femme enceinte et son enfant à différents stades de sa vie). Les notes médianes obtenues, présentées dans le tableau 50, suggèrent que les femmes enceintes perçoivent un risque plus élevé pour leur enfant que pour elles-mêmes.

Tableau 50 : Notes médianes du risque obtenues en fonction de la cible du risque (n=12)

	Elle-même	Son fœtus	Son nouveau-né	L'enfance future de son bébé	Son bébé à l'âge adulte
Note médiane (max. 10)	5.0	6.5	6.0	6.0	6.5

Les extraits de verbatim ayant contribué à définir la perception du risque sont détaillés dans le tableau 51.

Tableau 51 : Extraits de verbatim ayant contribué à définir la perception du risque

Verbatim	Item du questionnaire
*« […] vous mettez une crème, vous avez une allergie, c'est peut-être par rapport aux parabènes, c'est peut-être dû au parfum, mais en tout cas ce sont des choses à éviter » (*Participant 7, focus group*)*	- Exploré par des items relatifs à la gravité et à la vulnérabilité perçues

« comme je suis allergique aux parabènes de toutes façons à chaque fois que j'achète un cosmétique ou un produit genre shampooing ou gel douche de toute façon je regarde toujours l'étiquette » (Femme enceinte No 2) *« je sais qu'elles [les femmes enceintes] ont parlé de la peur que l'enfant développe des allergies »* (Participant 4, focus group)	- « concernant les risques pour ma santé, je ne crois que ce que je vois »
« Ce n'est pas bien car pour elles [les femmes enceintes] ça passe dans le sang enfin, c'est mauvais pour la santé » (Participant 2, focus group) *« je pense aux cosmétiques où elles [les femmes enceintes] ont l'impression que la peau c'est vraiment une barrière alors du coup voilà rien ne peut passer » (Participant 4, focus group)*	- Comment imaginez-vous que ces molécules puissent entrer dans votre corps ? (inclus dans le score de connaissances)

3.1.2. Données quantitatives

La perception des risques pour les femmes et leurs enfants est détaillée dans le tableau 52. Toutes les femmes ont déclaré qu'une exposition à des PE pendant la grossesse était risquée, mais entre 3,0% et 25,3% des femmes considéraient que le risque était nul pour la santé des enfants, suivant l'issue de santé considérée.

Tableau 52 : Perception des risques liés aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse et issues de santé

Issues de santé	**Gravité perçue Risque lié aux PE en général**						**Vulnérabilité perçue Risque lié aux PE pour la femme et son enfant**
	Nul		**Léger**		**Élevé**		**moyenne ± écart-type**
	n	**%**	***n***	**%**	***n***	**%**	
Santé de la femme	0	0,0	87	29,1	210	70,9	53,5 ± 22,1
Santé de l'enfant							
Prématurité	12	4,0	89	29,7	199	66,3	53,0 ± 26,6
Anomalie congénitale/malformation	9	3,0	72	24,0	219	73,0	51,7 ± 26,9
Allergie	14	4,7	105	35,0	181	60,3	54,4 ± 24,1
Petit poids de naissance	42	14,0	137	45,7	121	40,3	45,2 ± 25,8
Problèmes de fertilité à l'âge adulte	29	9,7	86	28,7	185	61,7	49,5 ± 27,6
Arrivée dans la puberté ni trop tôt, ni trop tard	56	18,7	125	41,7	119	39,7	45,5 ± 27,7
Cancer à l'âge adulte	21	7,0	94	31,3	185	61,7	53,1 ± 26,8
Surpoids ou obésité à l'adolescence	71	23,7	134	44,7	95	31,7	40,9 ± 25,2
Asthme	38	12,7	107	35,7	155	51,7	50,7 ± 25,8
Déficit immunitaire	35	11,7	127	42,3	138	46,0	46,9 ± 25,8
Troubles cognitifs	71	23,7	137	45,7	92	30,7	41,3 ± 25,1
Troubles comportementaux	76	25,3	134	44,7	90	30,0	39,1 ± 25,2
Troubles du développement moteur	62	20,7	127	42,3	111	37,0	41,4 ± 26,8

PE : Perturbateur endocrinien.

Les sous-scores détaillés obtenus pour la vulnérabilité et la gravité perçues, ainsi que le score composite de la perception du risque obtenu pour les 300 femmes participantes sont présentés dans le tableau 53.

Tableau 53 : Statistiques des sous-scores de vulnérabilité et gravité perçues et du score de perception du risque lié à une exposition périnatale à des perturbateurs endocriniens (n=300)

	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Q1	Médiane	Q3	Maximum
Gravité	62,3	21,2	14,1	46,2	64,1	78,5	100,0
Vulnérabilité	47,6	20,2	7,1	31,0	48,0	62,3	98,2
Perception des risques	55,0	18,3	13,0	41,2	55,6	68,5	96,7

Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile

Les maladies liées aux produits chimiques occupent la quatrième place dans la hiérarchie des risques de la grossesse avec un score de 72,1 ± 27,7 sur 100, après les maladies génétiques et métaboliques (78,1 ± 24,7 sur 100), les maladies infectieuses (74,4 ± 29,1 sur 100) et la prise de substances toxiques (72,5 ± 34,7 sur 100).

3.2. Déterminants

3.2.1. Données qualitatives

Les déterminants ont été réparties en deux catégories : (i) ceux qui augmentent la perception des risques et (ii) ceux qui la diminuent. Certains des déterminants identifiés semblaient être en mesure d'augmenter, mais aussi de diminuer cette perception, sans que ces précisions n'aient pu être formellement explicitées par les verbatim de l'étude qualitative ; nous les avons qualifiés d' « ambivalents ». Les déterminants identifies par l'étude qualitative sont présentés dans le tableau 54.

Tableau 54 : Extraits de verbatim utilisés pour identifier les déterminants

Déterminants	Verbatim	Action sur la perception des risques
Âge	*« plus les femmes sont avancées dans l'âge, dans les grossesses, plus elles se préoccupent justement de ça, parce qu'elles prennent le temps de lire, de s'informer aussi sur ce sujet »* (Participant 1, focus group)	Ambivalence
	« Elles [les femmes jeunes] sont dans d'autres préoccupations, ça peut être des grossesses non désirées, dans des milieux sociaux précaires » (Participant 2, focus group)	

Figure maternelle forte	*« Alors c'est toujours la maman qui, je trouve, a un gros poids sur les femmes enceintes, la mère de la patiente a vraiment un rôle de conseil et même parfois, sont plus écoutées que la sage-femme »* (Participant 1, focus group) *« Pas forcément vers leur mère, mais en tout cas une figure maternelle forte »* (Participant 1, focus group) *« parce que la mère a déjà eu des enfants, elle sait comment faire, elle sait ce qu'il faut faire dans tel ou tel cas »* (Participant 1, focus group) *« qu'est-ce qu'on t'a bourré la tête, ma fille moi j'ai eu plein d'enfants, sans soucis avec ça, ça n'a aucune importance »* (Participant 6, focus group)	Ambivalence
Catégorie socioéconomique	*« Par exemple le bisphénol A, moi les mamans qui venaient me voir pour me demander qu'est-ce qu'on utilisait comme biberons voilà c'était des personnes avec un niveau socio-économique plus élevé »* (Participant 2, focus group) *« je pense que le milieu socio-économique plus faible utilise plus de conserves »* (Participant 2, focus group) Les femmes enceintes interrogées exerçant des professions intellectuelles supérieures ou intermédiaires déclaraient consommer peu de nourriture conditionnée dans des boîtes de conserves, alors celles qui étaient sans emploi admettaient consommer de la nourriture en conserves, sans en préciser la fréquence. Nous avons observé que les femmes sans emploi cuisinaient leurs aliments au four à micro-ondes, dans des boîtes en plastique, alors que celles qui exerçaient des professions intellectuelles supérieures évitaient de le faire.	Ambivalence
Niveau de connaissance des PE et visibilité dans les medias	*« le bisphénol A, elles [les femmes enceintes] comprennent parce qu'il y a l'affaire, il y a eu les biberons avec le bisphénol A donc c'est que ça c'est resté, mais le reste elles ont voilà, ça vient pas spontanément »* (Participant 1, focus group) *« ça a été médiatisé comme produits qui n'étaient pas bons et […] a priori ils essaient de l'enlever au maximum »* (Femme enceinte N°12, au sujet des cosmétiques contenant des	Ambivalence

	parabènes) *« enfin on a vu que le bisphénol-A a été interdit »* (Femme enceinte N°4) *« la communication des fabricants sur les étiquettes sans parabènes, sans bisphénol A, ça participe [à accroître la perception du risque lié à une exposition à des perturbateurs endocriniens] »* (Participant 5, focus group) La médiatisation de l'information autour des perturbateurs endocriniens a été perçue comme étant : Stressante : *« il ne fallait pas les [les femmes enceintes] embrouiller avec des considérations scientifiques, voilà qui peuvent être aussi anxiogènes voire contre-productives et ne pas leur faire peur »* (Participant 7, focus group) Incompréhensible: *« ça leur pose quand même un problème parce que les étiquettes c'est incompréhensible »* (Participant 1, focus group) « *avec une grande difficulté, c'est que je trouve ça très compliqué d'analyser les étiquettes* » (Femme enceinte N°4, au sujet du choix des cosmétiques)	
Caractère involontaire de l'exposition : invisibilité de l'exposition	*« elles [les femmes enceintes] n'ont pas encore intégré que ça pouvait être toxique comme la cigarette, le tabac, l'alcool, et puis c'est moins visible »* (Participant 2, focus group) *« c'est moins visible [que le tabac ou l'alcool], la bouteille on la voit, le paquet de cigarette on le voit »* (Participant 1, focus group, au sujet des perturbateurs endocriniens dans notre environnement) *« Si on fait le comparatif avec le tabac et l'alcool, il y a une consommation réelle, le tabac on fume, l'alcool on boit, alors que les perturbateurs endocriniens on n'a pas, on ne peut pas parler de consommation de contenant, d'air, et je pense que c'est ça aussi qui fait la différence »* (Participant 2, Focus group) *« Et c'est aussi ce qui est anxiogène dans le thème, c'est-à-dire qu'on ne sait pas, on ne voit pas »* (Participant 1, focus group)	Diminution

Omniprésence des perturbateurs endocriniens dans notre vie quotidienne	*« [On peut trouver des perturbateurs endocriniens] à peu près partout. Dans les plastiques pas mal, dans les textiles, beaucoup dans les cosmétiques, je sais qu'il y en a aussi beaucoup dans les produits pour enfant, […] C'est un peu partout, les pesticides peuvent en être donc ça peut se retrouver dans l'alimentation aussi »* (Femme enceinte N°4) *« [On peut trouver des perturbateurs endocriniens] Dans les cosmétiques, dans la nourriture, dans un peu tout notre environnement quoi »* (Femme enceinte N°11) *« je consomme, je ne sais pas à quel point j'en consomme, qu'est-ce que je vais pouvoir faire pour éviter cette consommation ? »* (Participant 1, focus group)	Diminution

Le niveau de connaissances semblait associé à la médiatisation des expositions à des PE. Ainsi, les étiquettes sur les produits cosmétiques et de soins corporels apparaissaient comme augmentant la perception des risques liés aux PE. L'information relayée par les medias était perçue comme stressante et incompréhensible. De plus, les risques associés à une exposition périnatale à des PE était perçu comme étant faible comparés à d'autres risques environnementaux : ils apparaissaient moins préoccupants que ceux associés à l'alcool et au tabac. Comparativement aux 14 problèmes sociétaux sélectionnés par l'institut de radioprotection et de la sureté nucléaire (IRSN) en 2014 pour son enquête annuelle sur la perception des risques et de la sécurité par les français au moment où cette étude était réalisée, les douze femmes interrogées ont déclaré ne pas être préoccupées par les risques chimiques (Figure 32).

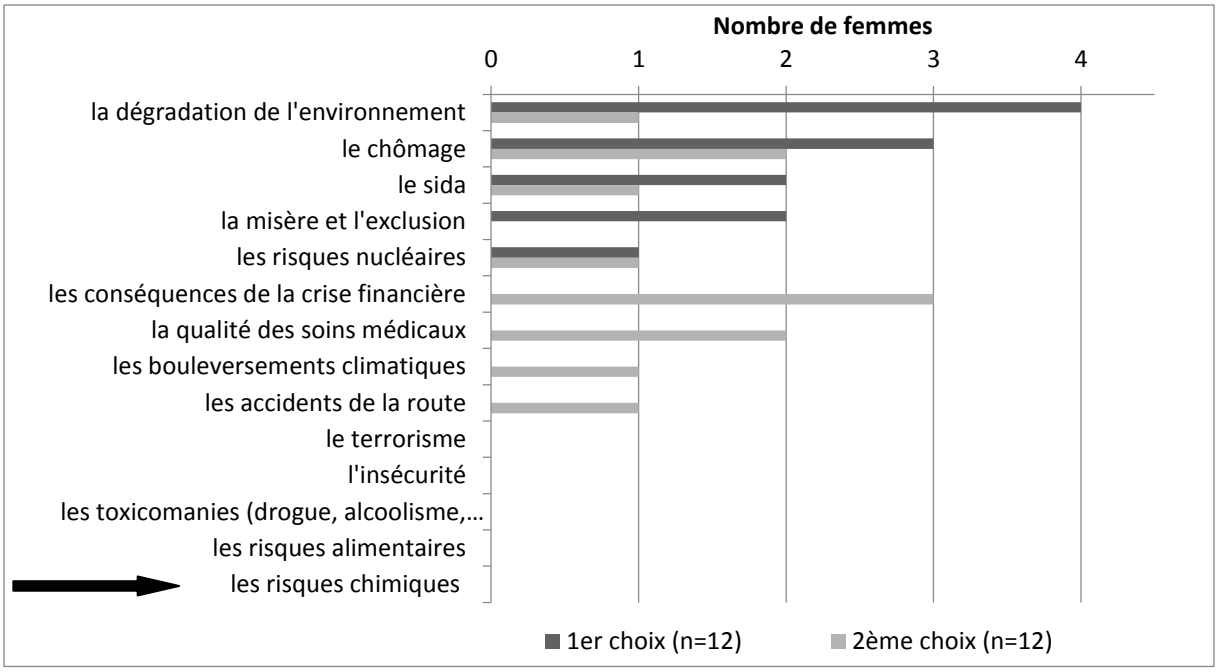


Figure 32 : Les deux problèmes sociétaux les plus préoccupants pour les femmes enceintes interrogées (n=12)

3.2.2. Données quantitatives

Une première série d'analyses bivariées de chaque déterminant a été menée dans le but de n'inclure que les plus significatifs dans le modèle multivarié. Les scores moyens de perception des risques en fonction des données recueillies relatives aux déterminants testés sont présentés dans le tableau 55. Le modèle multivarié retenu est détaillé dans le tableau 56.

Tableau 55 : Description des scores moyens de perception des risques périnataux liés aux perturbateurs endocriniens en fonction des déterminants testés

Déterminants	n	%	Score moyen de la PR	IC 95%
Age (ans)				
moyenne +/- écart-type	30,9 +/- 4,7			
18-25	33	11,0	48,7	[42,5 ; 54,9]
26-35	206	68,7	54,1	[51,6 ; 56,6]
>35	61	20,3	61,2	[56,6 ; 65,7]
Figure maternelle forte « quelle est la personne de votre entourage avec laquelle vous arrivez le plus facilement à parler, échanger sur votre grossesse ? »				
Conjoint(e)	199	66,3	55,7	[53,1 ; 58,2]
Mère, grand-mère, sœur, Belle-mère, Belle-sœur, Tante	67	22,3	53,5	[49,1 ; 57,9]
Autre	34	11,4	53,8	[47,6 ; 60,0]
Niveau d'éducation*				
Primaire, collège	29	10,4	48,0	[41,3 ; 54,7]

Lycée	35	12,6	54,8	[	48,7	;	60,9	]
Université	214	77,0	56,3	[	53,8	;	58,7	]
Statut								
Grossesse	153	51,0	53,7	[	50,2	;	56,0	]
Suite de couche	147	49,0	56,9	[	54,0	;	59,9	]
Lieu de contrôle (interne)								
moyenne +/- écart-type	15,7 +/- 2,2							
médiane	16,0							
≤ Médiane	136	45,3	52,8	[	49,7	;	55,9	]
> Médiane	164	54,7	56,8	[	54,0	;	59,6	]
Lieu de contrôle (chance)								
moyenne +/- écart-type	13,7 +/- 2,3							
médiane	14,0							
≤ Médiane	143	47,7	55,9	[	52,9	;	58,9	]
> Médiane	157	52,3	54,1	[	51,2	;	57,0	]
Lieu de contrôle (personnages puissants)								
moyenne +/- écart-type	12,4 +/- 2,3							
médiane	13,0							
≤ Médiane	148	49,3	55,7	[	52,8	;	58,7	]
> Médiane	152	50,7	54,2	[	51,3	;	57,1	]
Score de connaissances								
moyenne +/- écart-type	42,9 +/- 9,8							
Q1	93	31,0	46,3	[	42,8	;	49,7	]
Q2	63	21,0	53,1	[	48,9	;	57,3	]
Q3	71	23,7	59,6	[	55,6	;	63,6	]
Q4	73	24,3	63,1	[	59,2	;	67,1	]
Invisibilité de l'exposition : « concernant les risques pour ma santé, je ne crois que ce que je vois »								
Pas du tout d'accord	35	11,7	63,0	[	57,0	;	69,1	]
Pas d'accord	150	50,0	54,2	[	51,3	;	57,1	]
D'accord	99	33,0	52,5	[	48,9	;	56,1	]
Fortement d'accord	16	5,33	59,6	[	50,6	;	68,5	]
Score d'estime de soi								
moyenne +/- écart-type	30,6 +/- 3,9							
Q1	82	27,3	57,1	[	53,1	;	61,1	]
Q2	68	22,7	52,0	[	47,7	;	56,4	]
Q3	85	28,3	54,5	[	50,6	;	58,4	]
Q4	65	21,7	56,0	[	51,5	;	60,4	]
Santé perçue								
moyenne +/- écart-type	80,7 +/- 17,6							
Q1	78	26,0	53,5	[	49,4	;	57,6	]
Q2	74	24,7	54,7	[	50,5	;	58,9	]
Q3	67	22,3	57,2	[	52,8	;	61,6	]
Q4	81	27,0	54,8	[	50,8	;	58,8	]
Trait anxieux perçu								

moyenne +/- écart-type	32,6 +/- 24,3								
Q1	76	25,3	55,5	[	51,4	;	59,6	]	
Q2	78	26,0	51,8	[	47,7	;	55,9	]	
Q3	71	23,7	54,9	[	50,6	;	59,2	]	
Q4	75	25,0	57,2	[	53,6	;	61,9	]	

Q1 : Premier quartile ; Q2 : Deuxième quartile ; Q3 : Troisième Quartile ; Q4 : Dernier Quartile ; * : Données manquantes ; PR : Perception des risques.

Tableau 56 : Modèle pour les déterminants de la perception des risques périnataux liés aux perturbateurs endocriniens

Determinant	n	%	B brut	IC 95%				p	B ajusté	IC 95%				p
Age (ans)								**0,004**						**0,032**
18-25	33	11,0	Réf						Réf					
26-35	206	68,7	5,4	[	-1,3	;	12,1	]	4,2	[	-2,6	;	10,9	]
>35	61	20,3	12,4	[	4,7	;	20,1	]	9,7	[	1,9	;	17,6	]
Niveau d'éducation*								**0,076**						0,900
Primaire, collège	29	10,4	Réf						Réf					
Lycée	35	12,6	6,8	[	-2,3	;	15,9	]	1,9	[	-6,8	;	10,5	]
Université	214	77,0	8,3	[	1,1	;	15,4	]	1,6	[	-5,7	;	8,8	]
Statut								**0,070**						0,159
Grossesse	153	50,3	Réf						Réf					
Suite de couche	147	49,7	3,8	[	-0,3	;	8,0	]	3,0	[	-1,2	;	7,1	]
Lieu de contrôle (interne)								**0,064**						0,243
≤ Médiane	136	45,3	Réf						Réf					
> Médiane	164	54,7	3,9	[	-0,2	;	8,1	]	2,4	[	-1,7	;	6,5	]
Score de connaissances								**<,0001**						**<,0001**
Q1	93	31,0	Réf						Réf					
Q2	63	21,0	6,8	[	1,3	;	12,4	]	8,2	[	2,4	;	14,1	]
Q3	71	23,7	13,4	[	8,1	;	18,7	]	12,6	[	7,1	;	18,2	]
Q4	73	24,3	16,9	[	11,6	;	22,1	]	15,8	[	10,1	;	21,6	]
Invisibilité de l'exposition : « concernant les risques pour ma santé, je ne crois que ce que je vois »								**0,019**						0,060
Pas du tout d'accord	35	11,7	Réf						Réf					
Pas d'accord	150	50,0	-8,8	[	-15,5	;	-2,1	]	-7,7	[	-14,2	;	-1,1	]
D'accord	99	33,0	-10,5	[	-17,6	;	-3,5	]	-8,1	[	-15,0	;	-1,1	]
Fortement d'accord	16	5,33	-3,5	[	-14,3	;	7,3	]	-1,5	[	-12,1	;	9,1	]

Q1 : Premier quartile ; Q2 : Deuxième quartile ; Q3 : Troisième Quartile ; Q4 : Dernier Quartile ; * : Données manquantes.

Les variables « figure maternelle forte », « lieu de contrôle (chance) », « lieu de contrôle (personnages puissants) », « score d'estime de soi », « santé perçue » et « trait anxieux perçu »

n'étaient pas significatives en analyse bivariée, avec des coefficients de signification respectifs de 0,657, 0,410, 0,474, 0,383, 0,668 et 0,254. Le R^2 était de 0,2068 pour notre modèle multivarié.

4. Comportements

Parmi les 300 femmes, le niveau moyen estimé de ressources mobilisables pour réduire leur exposition aux PE était de 56,9 ± 22,5 sur 100 (de 0 à 100). Les femmes ont suggéré de vérifier les étiquettes et codes de recyclage (44,0%), de consommer des produits issus de l'agriculture biologique (35,0%), de consommer des produits frais (31,0%), de réduire la consommation de produits industriels (26,0%) de consommer des légumes du jardin (23,0%), d'utiliser des contenants en verre (21,0%), de réduire l'utilisation de contenants en plastique (18,7%), de limiter l'utilisation de produits d'entretien (18,0%), de limiter la consommation d'aliments en boîtes de conserves (14,7%), de réduire l'utilisation des cosmétiques (13,3%).

Cent vingt et une femmes (40,3%) utilisaient déjà ou prévoyaient d'utiliser des produits de consommation « sans produits chimiques » pendant leur grossesse et 107 ont trouvé une solution pour réduire leur exposition : 73 (68,2%) étaient enclines à réduire leur consommation de produits industriels, 67 (62,6%) à utiliser du verre, 62 (57,9%) à réduire l'utilisation de contenants de plastique, 62 (57,9%) à ne pas chauffer les aliments dans des récipients en plastique avec un four à micro-ondes et 61 (57,0%) à réduire la consommation de conserves en boîtes.

La majorité des femmes (92,0%) étaient prêtes à changer leurs habitudes pour réduire leur exposition, mais 86,7% déclaraient attacher une importance toute particulière à leurs habitudes. Les efforts estimés pour éviter de s'exposer ont été estimés à 57,9 ± 20,7 sur 100 (de 0 à 100) pour les efforts financiers, à 55,1 ± 23,9 sur 100 (de 0 à 100) pour les efforts en termes de temps et à 52,5 ± 24,4 de 100 (de 0 à 100) pour les efforts en termes de confort et, respectivement, 44 femmes (14,7%), 20 (6,7%) et 31 (10,4%) d'entre-elles n'étaient pas prêtes à consentir à ces efforts.

Cent quatre-vingt-neuf femmes étaient enclines (63,0%) à fabriquer leurs propres produits de consommation : 42,3% préparaient elles-mêmes leurs repas, 28,0% leurs desserts, 19,0% leur pain et 17,0% leur yaourts.

Parmi les 90 femmes (30,0%) qui n'ont ni acheté ni consenti à acheter de produits issus de l'agriculture biologique, les raisons les plus fréquemment invoquées étaient le prix (48,9%), la méfiance à l'égard du « bio » (11,3%), la faible diversité des produits proposés (10,0%), leurs habitudes (7,0%) et l'accessibilité à ces produits (5,6%).

5. Anxiété perçue

Dans l'étude transversale, le trait anxieux perçu a été évalué à 32,6 ± 24,3 sur 100 (de 0 à 100) et 53,7% des femmes ont signalé une augmentation de leur anxiété pendant la grossesse. Les niveaux d'anxiété situationnels moyens avant et après le questionnaire étaient respectivement de 19,6 ± 19,8 et 27,3 ± 22,2 (Tableau 57), et cette augmentation était significative (p <0,0001). Cela a été observé dans toutes les catégories de chaque variable, à l'exception du quatrième quartile de la santé perçue et du deuxième quartile du niveau de connaissances des PE. Cent quatre-vingt-six femmes (62,0%) ont montré une anxiété accrue. Dans l'analyse bivariée, la probabilité d'augmenter l'anxiété était significativement associée au score du quatrième quartile des connaissances (OR = 2,15, IC à 95% (1,10-4,17)). L'âge, la santé perçue et l'anxiété accrue pendant la grossesse n'étaient pas significativement associés à l'anxiété au sujet des PE. De plus, la différence d'augmentation de l'anxiété perçue n'était pas significative entre les femmes qui déclaraient être plus anxieuses depuis le début de leur grossesse et celles qui déclaraient ne pas l'être. Après ajustement sur l'âge, la santé perçue et la parité, la probabilité de générer de l'anxiété en administrant le questionnaire était significativement associée au quatrième quartile du score de connaissance (OR = 2,30, IC 95% (1,12-4,71)) et à l'augmentation déclarée de l'anxiété durant la grossesse (OR = 0,57, IC à 95% (0,34-0,95)).

Tableau 57 : Déterminants de l'anxiété générée par l'administration du questionnaire

Caractéristiques	Femmes à l'anxiété accrue		Probabilité de générer de l'anxiété					
	n	***n* (%)**	**OR**	**IC 95%**	***p***	**OR #**	**IC 95%**	***p***
Âge								
18–25	33	18 (54,5)	Réf			Réf		
26–35	206	126 (61,2)	1,31	(0,63–2,75)	0,472	1,15	(0,53–2,49)	0,727
>35	61	42 (68,9)	1,84	(0,77–4,41)	0,171	1,25	(0,49–3,19)	0,634
Santé perçue								
Q1	78	50 (64,1)	Réf			Réf		
Q2	74	45 (60,8)	0,87	(0,45–1,68)	0,675	0,83	(0,41–1,68)	0,610
Q3	80	56 (70,0)	1,31	(0,67–2,54)	0,431	1,31	(0,65–2,66)	0,447
Q4	68	35 (51,5)	0,59	(0,31–1,15)	0,124	0,50	(0,25–1,02)	0,057
Score de connaissance des PE								
Q1	93	53 (57,0)	Réf			Réf		
Q2	63	35 (55,6)	0,94	(0,50–1,80)	0,859	1,15	(0,56–2,36)	0,696
Q3	71	44 (62,0)	1,23	(0,65–2,31)	0,520	1,43	(0,73–2,81)	0,301
Q4	73	54 (74,0)	2,15	(1,10–4,17)	**0,024**	2,30	(1,12–4,71)	**0,023**
Anxiété accrue pendant la grossesse *								
Non	138	92 (66,7)	Réf			Réf		

	Oui	160	93 (58,1)	0,69	(0,43–1,11)	0,130	0,57	(0,34–0,95)	**0,030**
Parité *									
	0	81	48 (59,3)	Réf			Réf		
	1	119	69 (58,0)	0,95	(0,54–1,68)	0,857	0,97	(0,53–1,77)	0,915
	≥2	92	64 (69,6)	1,57	(0,84–2,94)	0,158	1,81	(0,93–3,55)	0,083

PE : perturbateur endocrinien ; # : Odds ratio ajustés sur l'âge, la santé perçue, le score de connaissance des PE, l'anxiété accrue pendant la grossesse et la parité; * : Données manquantes ; Q : Quartile; OR: Odds Ratio; IC: Intervalle de confiance.

IV. Discussion

1. Connaissances

Cette étude illustre le fait que les femmes connaissent peu les PE et leurs sources potentielles d'exposition conformément à leur ressenti. Cela concorde avec une enquête locale française sur la santé environnementale menée en 2015, dans laquelle 47,4% des sujets interrogés dans la population générale n'avaient pas entendu parler de PE et 68,8% estimaient ne pas connaître leurs effets sur la santé (349). Il est nécessaire d'informer les femmes sur les PE, d'autant plus qu'elles veulent en connaître les effets sur la santé et, par conséquent, faire des choix éclairés (350,351). Les molécules les plus connues sont les pesticides, le BPA et les PB, ce qui concorde avec une étude française (352). Il est probable que le BPA est largement connu car il est interdit dans les biberons en France depuis 2010. Quant aux pesticides, ils représentent le sujet le plus préoccupant dans le domaine de la santé environnementale (349).

Il existe de nombreuses sources d'information sur les PE, et les femmes peuvent être dépassées par leur quantité et peuvent percevoir des variations de qualité et d'exactitude. Cependant, les femmes enceintes prennent en compte la valeur de la source d'information avant d'agir : par exemple, si les médias sont des vecteurs majeurs d'information, ils sont perçus par les femmes comme des sources peu fiables (353). Inversement, alors que les professionnels de la santé sont considérés comme des sources d'information fiables, seulement 4,3% des femmes déclarent avoir été informées par ces derniers au sujet des PE. Cela peut s'expliquer par le manque d'information, de formation et de preuves scientifiques en matière de santé environnementale mentionné par les professionnels de la santé dans d'autres études (279,350). Les professionnels de la santé périnatale ont un rôle important à jouer pour protéger les femmes enceintes contre l'exposition aux produits chimiques, car la grossesse reste une période d'exposition aux PE et une majorité de personnes considèrent que les professionnels de la santé sont les mieux placés pour répondre à leurs questions ou pensent qu'il est

de leur responsabilité de les informer sur l'exposition aux PE (349–351). Cependant, des informations sur la prévention de l'exposition environnementale existent (341,342), même si elles ne sont pas abordées dans les recommandations officielles.

Les autorités sanitaires et le gouvernement pourraient également servir de vecteur, d'autant plus qu'ils sont considérés comme des sources d'information fiables (353). Des brochures permettant de limiter l'exposition aux produits chimiques pendant la grossesse pourraient être distribuées aux femmes enceintes (344).

2. Attitudes

La perception du risque est une évaluation subjective de la probabilité qu'un type spécifique d'événement puisse se produire et dans quelle mesure l'individu concerné estime les conséquences négatives.

Dans cette étude, 70,9% des femmes considéraient le risque général lié aux PE comme élevé. Ce pourcentage est plus élevé que dans une récente étude française où il a été constaté que 50,4% des femmes se sentaient concernées par le risque liés aux PE pour la santé (352). Aucune femme n'a estimé ce risque comme étant nul pour une femme enceinte, ce qui montre que le risque lié à l'exposition aux PE était en effet toujours perçu dans notre population étudiée.

Dans ce travail, la perception des risques liés à l'exposition périnatale à des perturbateurs endocriniens et certains de ses déterminants ont été mis en évidence.

2.1. Perception des risques

La perception des risques a été évaluée à travers deux composantes : la gravité perçue et la vulnérabilité perçue. Cette étude montre que l'immédiateté des effets liés à l'exposition doit être considérée dans la gravité perçue du risque, avec une augmentation de la perception chez les femmes enceintes si les conséquences de l'exposition se produisent à court terme. Une étude américaine a montré que les préoccupations à court terme, comme la prématurité, l'emportaient sur le risque de développer des troubles à la puberté ou l'obésité infantile (234).

Dans l'étude qualitative, la voie d'exposition est apparue comme cruciale, puisque la voie d'exposition cutanée étaient perçue comme mineure, alors que c'est un mode d'exposition majeur aux PE, comme c'est le cas pour le BPA (6). Connaître cette voie d'exposition est important, comme cela a également été démontré dans l'étude de Boissonnot (354) où les agriculteurs considéraient

l'exposition respiratoire aux biocides comme une voie majeure, car il ne savaient pas que les biocides pouvaient pénétrer l'organisme par la peau (et par conséquent ne se protégeaient pas) alors que la peau était responsable de près de 90% de l'exposition totale.

2.2. Déterminants de la perception des risques

Dans notre étude, plusieurs déterminants identifiés sont apparus comme étant ambivalents ; nous les avons considérés comme pouvant augmenter, mais aussi diminuer, la perception des risques.

2.2.1. Facteurs sociodémographiques

Nous avons identifié l'âge et la catégorie socioéconomique comme des facteurs qui pouvaient à la fois augmenter et diminuer la perception du risque, selon la situation, mais seule l'influence de l'âge a été confirmée comme déterminant significatif dans notre modèle statistique, ce qui signifie que l'âge doit être pris en considération lors de l'évaluation de la perception du risque lié à l'exposition à des PE pendant la grossesse ou en suite de couche. L'âge est connu comme un déterminant de la perception des risques (239), mais le lien parfois observé avec l'âge pourrait être simplement lié à l'expérience personnelle du risque personnel (355). La catégorie socioéconomique, en particulier les niveaux de revenu et d'éducation, est aussi connue comme un déterminant du risque perçu (355) mais nous ne l'avons pas retrouvé dans cette étude. Sans doute le manque d'hétérogénéité dans ce domaine de la population d'étude, comme la plupart des études de cohortes périnatales, explique ce résultat. Cela interroge la manière de toucher les populations les plus vulnérables pour réduire les inégalités de santé. En effet, un sentiment de gêne ou de malaise peut-être ressenti à l'idée d'utiliser un service proposé (356). Un moyen d'éviter cela est de faire participer les individus dès la petite enfance à des interventions afin qu'ils puissent les évaluer et permettre l'adaptation à leurs besoins de ces dernières (357).

Comme nous n'avons étudié que les femmes, nous n'avons pas mis en évidence l'influence du genre de l'individu sur le risque perçu alors que la littérature existante montre que le genre est un facteur dominant (358).

2.2.2. Figure maternelle forte

Bien que ce paramètre ne soit pas significatif dans notre modèle statistique, l'entourage de la femme, et en particulier la présence d'une forte figure maternelle et familiale, semble avoir un impact sur le risque perçu dans l'étude qualitative. En effet, la littérature souligne que les femmes acquièrent également des valeurs sur ce qui leur a été transmis par les membres de leur entourage (359). Par ailleurs, l'entourage féminin semble avoir un impact plus fort que les conseils prodigués par les professionnels de la santé et influe également sur leurs comportement car, dans cet environnement féminin, les femmes enceintes se sentiraient mieux comprises et moins jugées (360).

2.2.3. Niveau de connaissances

La connaissance du risque présentait un caractère ambivalent dans la partie qualitative de notre étude. Sa capacité à augmenter la perception du risque a été confirmée dans notre modèle statistique : plus le score de connaissances est élevé, plus le risque perçu vis-à-vis des PE l'est aussi. En outre, l'étiquetage des produits de consommation joue un rôle dans la perception des risques associés à l'exposition à des PE pendant la période périnatale. L'étiquetage améliore la diffusion des connaissances et constitue donc un facteur d'augmentation de la perception du risque associé aux substances toxiques présentes dans l'environnement, comme cela a été souligné chez les femmes en âge de procréer (260). La médiatisation est également un déterminant favorable de la perception du risque. Les médias jouent un rôle majeur dans la vulgarisation et l'accessibilité de l'information et son appropriation (253). Cependant, la perception du risque diffère selon la confiance dans la source : par exemple, selon Slovic, cité dans Chauvin, 2014 (239), les gens ont plus confiance dans les technologies médicales telles que les médicaments que dans les industries produisant des pesticides alors que les deux types de produits peuvent contenir des PE. Nos résultats ont montré que le risque chimique n'était pas une priorité pour les femmes enceintes interrogées par rapport aux préoccupations de notre société. En effet, le risque chimique était un problème peu préoccupant pour la population française: en 2014, 2015 et 2016. Parmi les 15 risques sociétaux et environnementaux les plus préoccupants du baromètre français IRSN, le risque chimique arrivait en dernière position avec respectivement 2,2% 0,9 % et 0,8% de la population française qui en faisait l'une de ses deux principales préoccupations (361), contre 5% en 2013 (362). Cependant, lorsque la question est devenue plus détaillée et concernait 34 domaines dont les « perturbateurs endocriniens » (depuis 2014), 40% des Français considéraient le risque associé à ces PE comme « élevé ou très élevé » pour leurs concitoyens en 2016 (21ème rang, soit 7% de plus qu'en 2015). Ces réponses peuvent refléter

l'utilisation médiatisée du terme « perturbateur endocrinien » ou bien un nouvel intérêt pour ce thème émergent auprès les citoyens français et même les deux.

2.2.4. Invisibilité de l'exposition à des perturbateurs endocriniens

L'invisibilité de l'exposition EDC diminuait la perception du risque dans la partie qualitative de cette étude, mais elle n'a pu être confirmée par notre modèle statistique.

Dans la littérature, les agriculteurs français utilisent des propriétés organoleptiques telles que l'odeur, la couleur et la forme des pesticides pour en évaluer les risques (363). Un autre exemple concerne la population générale lorsqu'elle choisit son type d'eau potable (embouteillée ou eau du robinet) : elle prend en considération son goût, son odeur, sa couleur (364). Cependant, les nombreux produits chimiques PE présents dans notre environnement quotidien sont pour la plupart inodores, incolores et insipides, et le risque perçu lié à l'exposition à ces PE devrait donc s'en retrouver particulièrement réduit. Considérée seule, cette invisibilité (caractère non observable) classerait ce déterminant dans le facteur « risques inconnus » qui est l'un des trois principaux facteurs utilisés pour caractériser le risque perçu proposés par Slovic et al., cité dans Chauvin, 2014 (239), les deux autres étant « risques effrayants » et « nombre de personnes exposées ». Nos observations seraient ainsi conformes aux observations faites par Slovic, le facteur « risques inconnus » y étant corrélé négativement au risque perçu.

Néanmoins, associée à l'omniprésence des PE, l'invisibilité confèrerait un caractère involontaire à l'exposition, ce qui classerait ces deux déterminants, lorsqu'ils sont associés, dans le facteur « risques effrayants » ce qui ne serait plus en adéquation avec nos observations puisque ce facteur, augmente le risque perçu dans l'étude de Slovic.

2.2.5. Omniprésence de l'exposition à des perturbateurs endocriniens

Dans la partie qualitative de cette étude, l'omniprésence de l'exposition à des PE *via* notre environnement quotidien, semblait réduire la perception du risque chez les femmes enceintes surtout quand leurs connaissances sur le sujet étaient faibles. La nature omniprésente des PE peut être liée au facteur « nombre de personnes exposées », selon Slovic. Nous n'avons pas pu inclure isolément ce déterminant dans notre modèle statistique, car la question du questionnaire psychosocial permettant de l'évaluer qui portait sur les sources possibles d'exposition à des PE était incluse dans notre score de connaissances.

3. Comportements

Dans cette étude, la majorité des femmes étaient prêtes à changer leurs habitudes pour réduire leur l'exposition. Près de la moitié d'entre elles ont proposé au moins une action pour réduire l'exposition aux produits chimiques. La proposition la plus souvent citée consistait à vérifier les étiquettes, suggérant que les femmes sont conscientes de l'omniprésence des PE. Les efforts nécessaires en termes de coût, de temps et de confort ont été estimés légèrement supérieurs à 50/100 et seules quelques femmes n'étaient pas prêtes à agir consentir à ces efforts. Le coût a été identifié dans certaines études comme un facteur limitant (234,351). Prendre en compte ces barrières est important dans la mesure où elles peuvent influencer la décision d'une femme à adopter un comportement sain. Nous avons constaté que 40% des femmes utilisaient déjà ou avaient eu l'intention d'utiliser des produits de consommation sans produits chimiques pendant leur grossesse. Ce changement de comportement peut être associé à la perception du risque lié aux PE. Une étude précédente a montré que les femmes qui considéraient les produits chimiques environnementaux comme dangereux étaient plus susceptibles d'avoir des comportements sains (348). Un constat similaire a été rapporté concernant le tabagisme pendant la grossesse ; il avait en effet été constaté que le risque perçu pour la santé du fœtus était un déterminant des comportements anti-tabac des femmes enceintes (365). Cela est également concordant avec Ashley et al., qui ont constaté que les femmes enceintes adoptaient des comportements visant à réduire l'exposition aux PE après avoir tenu compte de facteurs tels que le coût financier, la légitimité du risque encouru par l'exposition et les aspects pratiques associés au changement de comportement (353).

Dans cette étude, l'utilisation de récipients en verre a été proposée par près d'un quart des femmes. Dans une étude française récente incluant les femmes en âge de procréer, celles qui citent le plastique comme source d'exposition utilisent autant les contenants en plastique que les femmes qui ne le citent pas (352), ce qui suggère que ce n'est pas parce que les individus sont conscients du risque qu'ils prennent des mesures pour l'éviter. Les mêmes constats s'appliquent aux cosmétiques et aux produits de soins corporels : seulement 13% des participantes à notre étude ont proposé de réduire leur consommation de produits cosmétiques, même si 91% ont convenu qu'ils étaient des sources d'exposition à des PE. Ces observations confirment que les femmes réalisent que l'utilisation de produits cosmétiques peut être dangereuse mais ne connaissent probablement pas les risques liés à l'utilisation de produits cosmétiques pendant la grossesse et, par conséquent, continuent de les utiliser (279).

4. Anxiété générée par l'administration du questionnaire

Dans cette étude, plus de la moitié des participantes ont vu leur anxiété situationnelle augmenter au fur et à mesure qu'elles répondaient au questionnaire sur les connaissances, les attitudes et les comportements relatifs aux PE. Après ajustement sur l'âge, la santé perçue et la parité, la probabilité de générer de l'anxiété supplémentaire par le questionnaire était associée à une meilleure connaissance des PE et à une augmentation de l'anxiété générale pendant la grossesse. Ce constat peut s'expliquer par le fait que les femmes ayant plus de connaissances sur les PE ont également plus de connaissances sur les risques associés à l'exposition. Barrett et al. ont constaté que les femmes éduquées étaient plus à même de croire que les produits chimiques environnementaux sont dangereux (348). En outre, les PE sont l'un des principaux sujets de préoccupation dans le domaine de la santé environnementale (349).

La probabilité de générer de l'anxiété situationnelle supplémentaire ainsi que l'existence d'informations sur les PE étaient également associées à une anxiété générale non accrue pendant la grossesse. Nous avons constaté que l'anxiété situationnelle augmentait significativement entre avant et après avoir répondu au questionnaire dans les deux groupes («plus» et «pas plus anxieuse» pendant la grossesse), mais que la différence entre ces deux groupes n'était pas significative. Cette observation peut être due à une sorte de saturation de l'anxiété : les femmes déjà très anxieuses pendant la grossesse à cause d'autres risques peuvent « arriver à saturation » alors que les femmes non anxieuses peuvent avoir une plus grande marge d'augmentation de leur niveau d'anxiété.

Cependant, une anxiété situationnelle accrue chez les femmes qui déclaraient ne pas être plus anxieuses pendant leur grossesse n'était pas attendue, ce qui illustre la difficulté d'informer les femmes sur les PE sans générer de l'anxiété. Il est donc important de prendre en compte les connaissances et les représentations des femmes sur les PE avant de leur apporter des informations.

5. Forces et limites de l'étude

Étant donné qu'une étudiante sage-femme a mené les entretiens semi-structurés, les femmes enceintes ont pu l'identifier comme un professionnel de la santé. Cela peut avoir conduit à un biais d'information en raison d'une possible réticence à exprimer sincèrement leurs pensées et à la peur d'être jugée. Ce biais, lié à une certaine désirabilité sociale, a également été suspecté par quelques réponses contradictoires trouvées au sein d'un même entretien. Cependant, les études qualitatives ayant recours à des entretiens semi-structurés ont prouvé leur efficacité (234,354). De plus, les femmes enceintes sont plus enclines à s'impliquer auprès des sages-femmes qu'auprès d'autres professionnels de la périnatalité, comme les médecins (366).

Parmi les participants au focus group, nous avons manqué de l'expérience d'un gynécologue-obstétricien. Étant donné que la thématique des PE était peu abordée dans leur pratique médicale au moment de notre étude (341), puisque seulement 20% d'entre eux déclaraient régulièrement évoquer l'exposition environnementale devant leurs patientes enceintes (340), et que le focus group était basé sur l'expérience professionnelle, il est probable (sans que nous puissions en être certains) qu'un gynécologue-obstétricien n'aurait pas apporté d'éléments supplémentaires à notre étude. De plus, la composition multidisciplinaire du groupe de discussion a permis d'arriver à saturation des idées, conformément à la méthodologie du focus group.

Les populations cibles de l'étude qualitative étaient constituées par des femmes enceintes et des professionnels de la santé périnatale et environnementale. En effet, la perception des risques et les jugements associés dépendent du contexte socio-économique et du sentiment d'appartenance à un même groupe d'individus (254). Compte tenu de ces considérations culturelles, pertinentes à la fois pour les femmes enceintes et les professionnels, les résultats de cette étude ne peuvent être étendus qu'aux populations cibles présentant les mêmes caractéristiques culturelles et socio-économiques.

L'étude transversale menée présente certaines limites. Il y a possiblement eu un biais de sélection parce que les participantes étaient volontaires, et nous n'avons pas comparé les caractéristiques des femmes qui ont participé à cette étude avec celles qui ne souhaitaient pas participer. De plus, une majorité de participantes avait un niveau d'éducation universitaire. Ce type de biais est connu dans ce genre d'études, car les personnes ayant un niveau d'éducation élevé sont plus enclines à y participer. Cependant, l'impact de ce biais sur notre modèle statistique de perception des risques est à minimiser, car l'influence du niveau d'éducation y était non significative.

Bien que notre étude quantitative ait été multicentrique car impliquant plusieurs maternités du département de la Vienne, la généralisation de ces résultats à la population française ne devrait être entreprise qu'avec la plus grande prudence.

Compte-tenu du fait que plusieurs enquêteurs ont mené les entretiens auprès des femmes enceintes lors de l'étude quantitative transversale, nous avons tenté de limiter le biais d'information par la formation des enquêteurs et en leur fournissant un guide de l'enquêteur, afin que le déroulement des entretiens puisse être le même pour toutes les femmes interrogées.

L'étude qualitative a été construite à l'aide de grilles utilisant un modèle conceptuel où la perception du risque constitue une dimension. Ces grilles ont permis une approche libre et neutre, basée sur les perceptions et offrant un cadre ciblé sur le thème étudié. Les données ont donc permis une analyse transversale et thématique, en comparant directement les réponses données par les participantes

pour chaque question. L'approche mixte (qualitative et quantitative) nous a conduits à trouver un modèle statistique dont des déterminants identifiés lors de l'étape qualitative se sont révélés être significatifs. Bien que les participantes dans la partie quantitative aient été des femmes enceintes et des femmes en suite de couches, ce paramètre n'aurait finalement pas été à l'origine de biais, car non significatif dans notre modèle final.

V. Conclusion

Notre étude apporte des informations importantes sur: (i) les faibles connaissances des femmes sur les sources d'exposition et les risques liés à l'exposition à des PE ; (ii) leurs attitudes, grâce à l'exploration de la perception du risque lié aux PE et aux déterminants associés ; (iii) leurs comportements vis-à-vis des PE ; et (iv) l'anxiété générée par cette thématique.

Communiquer sur ce sujet de santé publique pourrait donc générer de l'anxiété situationnelle supplémentaire chez les femmes, en plus de l'anxiété générée par la grossesse. Nos observations pourraient inciter les professionnels de la santé à conseiller les femmes sur les expositions aux PE, en fonction de leurs connaissances et de leurs représentations des PE, tout en tenant compte de leurs capacités d'action et en prenant soin de ne pas générer trop d'anxiété. Ces éléments ont permis l'adaptation de l'intervention de PREVED par le dispositif DisProSe afin d'apporter des messages clairs, positifs et non-alarmistes aux participantes (Chapitre II).

Quant au score de perception du risque développé et à la mise en lumière de ses déterminants, ils constituent des outils adaptés à l'évaluation de l'impact et de la pertinence des interventions d'EPS dédiés à réduire l'exposition à des PE pendant la grossesse, comme c'est le cas pour L'étude PREVED (Chapitre II).

Dans ce chapitre, la contribution scientifique de l'auteur aux étapes qualitatives (entretiens-semi dirigés et focus group) est présentée dans l'encadré du chapitre IV-1.

La version du questionnaire ayant été utilisée au cours de l'étape quantitative a été réalisée par l'auteur. De même, sa contribution au recrutement des femmes enceintes ainsi qu'à l'administration du questionnaire est présentée dans l'encadré du chapitre IV-1.

Les analyses statistiques portant sur les attitudes (perception des risques et déterminants) ont été

réalisées par l'auteur. Les autres analysées statistiques ont été réalisées par Madame Chloé Deshayes-Morgand, doctorante et co-auteur de la publication indexée qui a découlé de ce chapitre.

Ce chapitre fait l'objet d'une publication indexée en tant que premier auteur (co-auteur, Annexe 8), d'un manuscrit en tant que premier auteur (Annexe 9), d'une communication orale et d'une communication affichée :

S.ROUILLON, C.DESHAYES-MORGAND, L.ENJALBERT, S.RABOUAN, J-B.HARDOUIN, THE DISPROSE GROUP, V.MIGEOT, M.ALBOUY-LLATY : « Endocrine disruptors and pregnancy: knowledge, attitudes and behaviors of exposure reduction among French women », Int J Environ Res Public Health, 2017 (doi: 10.3390/ijerph14091021)

S.ROUILLON, H.EL FELLAH EL OUAZZANI, S.RABOUAN, V.MIGEOT, M.ALBOUY-LLATY : « Determinants of risk perception related to exposure to endocrine disruptors during pregnancy: a qualitative and quantitative study on French women in the perinatal period » (en préparation)

S.ROUILLON, V.MIGEOT, N.MORIN, S.BONNIOL, C.MALVAULT, M.ALBOUY-LLATY : « Déterminants de la perception du risque lié à l'exposition aux perturbateurs endocriniens chez la femme enceinte », 7ème congrès international d'épidémiologie et de santé publique de l'Association Des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF) et de l'association pour le développement de l'EPIdémiologie de TERrain (EPITER), 2016

S.ROUILLON, V.MIGEOT, A.VALLICCIONI, J.ARDOUIN, N.MORIN, S.BONNIOL, C.MALVAULT, S.RABOUAN, M.ALBOUY-LLATY : « Déterminants de la perception du risque lié à l'exposition aux perturbateurs endocriniens chez la femme enceinte : une étude qualitative », Journée de recherche Tours-Poitiers-Limoges, 2016

PARTIE III : DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

Dans cette thèse, nous avons développé et validé des outils métrologiques bio-analytiques et épidémiologiques pour l'évaluation d'une intervention d'EPS environnementale périnatale. Pour cela, nous avons fait appel à plusieurs disciplines que sont la chimie analytique, la toxicologie, l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales.

Nous avons développé et rigoureusement validé deux méthodes de dosages des PB dans deux matrices différentes : les urines de femmes enceintes et le colostrum. Ces méthodes se sont révélées être très sensibles car comportant les limites de quantification les plus basses de la littérature. Nous avons ensuite validé ces deux méthodes, ainsi que deux méthodes de dosage du BPA et des Clx-BPA dans les urines et le colostrum de femmes enceintes issus de la cohorte EDDS. Elles permettront de déterminer de façon fiable de très faibles concentrations en PE et d'observer des variations de concentrations, même faibles, au sein des urines prélevées non seulement avant et après l'intervention réalisée dans l'étude PREVED, mais aussi à distance de cette dernière.

Nous avons conçu et validé un questionnaire psychosocial de perception des risques liés à une exposition à des PE chez la femme enceinte. Les dimensions psychosociales qui seront explorées tout au long de l'étude PREVED ont été validées sur un nombre conséquent de femmes enceintes ou en suite de couches. Ainsi, des scores de perception des risques, de connaissances des PE, de barrière à l'adoption d'un comportement protecteur et de capacité perçue à réduire son exposition ont été validés. Ce questionnaire contribuera non seulement à évaluer l'efficacité de l'intervention par l'évolution de ces dimensions psychosociales tout au long de l'étude PREVED ainsi que les déterminants de telles évolutions, mais il fournira aussi des éléments sur les raisons de cette efficacité ou de cette non-efficacité.

Notre questionnaire a cependant généré de l'anxiété situationnelle chez les femmes interrogées, indépendamment du fait qu'elles se sentent ou non plus anxieuses depuis le début de leur grossesse, ce qui montre que la thématique des PE est anxiogène. Il est donc important qu'elle puisse intégrer la liste des thématiques de prévention de la grossesse et qu'elle soit évoquée de manière éducative à travers des ateliers dédiés qui prennent en considération les valeurs de la littératie en santé.

Nous avons identifié les connaissances, attitudes et pratiques des femmes vis-à-vis de l'exposition à des PE pendant la période périnatale. Nous avons ainsi observé que les femmes connaissaient peu les sources d'exposition et les risques liés à une exposition à des PE pendant la grossesse conformément à leurs propres perceptions. Elles ont cependant manifesté leur envie d'être informées sur le sujet. Cette exposition était perçue comme ayant de graves conséquences et dans l'ensemble leur perception des risques encourus par l'exposition à des PE pendant la grossesse était élevée. Les femmes ont déclaré être prêtes à changer leurs habitudes pour réduire leur exposition, et ont

proposé au moins une action pour cela, malgré de nombreuses fausses croyances. Néanmoins les investissements personnels qu'elles ont estimés en termes de temps, de perte de confort et de perte financière constituaient des obstacles à l'adoption de comportements sains pour la plupart d'entre-elles, bloquant leur démarche à l'intention sans passage à l'action.

Nous avons mis en évidence que l'âge et le niveau de connaissances étaient déterminants dans la perception des risques et par conséquent dans l'adoption de comportements sains vis-à-vis des PE. En revanche, nous n'avons pas pu démontrer le rôle de la catégorie socio-économique, de l'entourage proche de la femme enceinte, ni du caractère invisible et omniprésent des PE dans notre environnement quotidien.

Dans cette dernière partie de notre thèse, nous discuterons nos méthodes et résultats autour de chaque discipline mobilisée afin d'évoluer vers l'interdisciplinarité, nécessaire à la recherche en santé environnementale.

I. Des challenges pour chacune des disciplines impliquées …

Estimer et prévenir l'exposition aux PE sur la santé est un défi majeur, qui mobilise plusieurs disciplines : la chimie analytique, la toxicologie, la santé publique, l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales.

1.1. L'estimation de l'exposition via le développement analytique

1.1.1. La recherche de méthodes de plus en plus sensibles et sophistiquées

Les études faisant appel à la mesure analytique de biomarqueurs sont très nombreuses dans le cas de la mesure de l'exposition des populations à des PE. La mesure analytique constitue une méthode à part entière de l'expologie. Compte-tenu des expositions simultanées à plusieurs PE et de l'effet délétère de ces PE en mélange même à faibles doses, des méthodes de dosage toujours plus élaborées doivent être développées pour atteindre des exigences de sensibilité analytique pour des concentrations de plus en plus faibles. Des méthodes offrant la possibilité de quantifier simultanément un grand nombre de biomarqueurs sont également attendues.

Une des difficultés pouvant résulter de la quantification d'un grand nombre simultané de biomarqueurs est une perte de sensibilité analytique par rapport aux méthodes permettant leur

quantification séparément. Ainsi, l'optimisation des méthodes se traduirait non pas par l'obtention des meilleures performances analytiques pour tous les composés, mais par leur quantification au moyen des limites « acceptables », ce qui aurait pour conséquence une perte d'intérêt dans le cas de l'analyse des PE et des relations dose-effet non monotones que nous pourrions observer.

1.1.2. Le choix de la matrice

La matrice biologique doit répondre à différents critères : son recueil doit être le moins invasif possible et des volumes suffisants doivent pouvoir être prélevés en vue de l'analyser dans de bonnes conditions. Nos méthodes analytiques ne requièrent qu'un faible volume d'urines (de 200 à 300 µL). Compte-tenu de l'élimination essentiellement urinaire du BPA et des PB, et de la courte demi-vie plasmatique du BPA, la matrice urinaire semble la plus adaptée. Les données concernant l'élimination et la demi-vie plasmatique des Clx-BPA demeurent inconnues à ce jour.

1.1.3. Le choix d'un « bon » biomarqueur

Une autre difficulté analytique réside dans le choix du biomarqueur à étudier et des matrices à analyser. Ce choix dépend des objectifs de l'étude : cherche-t-on à évaluer seulement l'exposition ou bien cherche-t-on à étudier le lien entre exposition et issues de santé ?

Dans le cas d'une étude de mesure d'exposition globale, le choix de rechercher des concentrations dites « totales » peut se justifier, sous plusieurs conditions :

- si le métabolisme de la molécule à doser est connu, le choix du biomarqueur d'exposition sera facilité. Dans le cas du BPA, le métabolisme fait quasi-exclusivement appel à des phénomènes de glucuro et sulfoconjugaison et l'élimination du BPA et de ses métabolites est urinaire. La mesure du BPA « total » apparaît alors être un bon biomarqueur, bien que ce choix reste discuté entre le BPA non-conjugué, ses métabolites conjugués, et le BPA « total » (208,367,368).

- si la mesure du biomarqueur est indirecte, il convient de s'assurer que la méthode quantifie de façon fiable le biomarqueur. Ainsi, dans le cadre d'une méthode de dosage faisant appel à une étape de déconjugaison enzymatique, un critère de qualité doit permettre de s'assurer que le procédé de déconjugaison a bien été total, comme c'est le cas de l'utilisation de la 4-méthylumbelliferone dans le contrôle des procédés de déconjugaison enzymatique des métabolites du BPA (330).

Afin de limiter ce biais analytique, la mesure directe de la somme des métabolites et de la fraction non métabolisée du composé permettra l'obtention d'un meilleur biomarqueur d'exposition.

Par conséquent, quand les connaissances du métabolisme d'un composé chez l'Homme sont nulles ou incomplètes, comme dans le cas des Clx-BPA et des PB, la recherche d'un biomarqueur d'exposition totale est compromise, car glucuro et sulfoconjugaison ne sont pas les seules voies métaboliques pouvant être impliquées dans la détoxification d'un composé. Le meilleur biomarqueur d'exposition sera alors la forme non-conjuguée.

Dès lors que nous nous intéressons à l'étude de l'exposition et de leur lien avec des issues de santé, il apparaît plus pertinent d'identifier et de quantifier les formes toxicologiquement actives. Dans le cas du BPA et des PB, les connaissances actuelles désignent uniquement leurs formes non-conjuguées (64,65).

Un autre inconvénient de rechercher des métabolites conjugués ou le BPA total après une étape de déconjugaison tient au fait que ces méthodes ne prennent pas en considération les variabilités inter-individuelles dans le métabolisme du BPA. Ainsi, le polymorphisme génétique d'enzymes comme l'UGT2B15 est susceptible d'entraîner des différences dans la capacité des individus à conjuguer le BPA (2,61,62). Par conséquent, une concentration plus élevée en métabolites ne signifiera pas obligatoirement une concentration plus élevée en BPA non-conjugué, car un individu métabolisant le BPA avec une faible efficacité présentera des concentrations faibles en BPA conjugué et des concentrations élevées en BPA non-conjugué. Nous pourrions être tentés de croire que cet individu est peu exposé alors que les concentrations toxiques en BPA sont plus importantes que pour un individu au métabolisme pleinement fonctionnel, avec un risque pour la santé potentiellement plus important.

De plus, la recherche directe des formes conjuguées du BPA implique de disposer de standards analytiques.

Dans nos travaux, nous avons choisi de quantifier les formes non-conjuguées du BPA et des PB car ces formes sont toxicologiquement actives. Le métabolisme jusqu'alors insuffisamment voire totalement inconnu des Clx-BPA et des PB chez l'Homme nous a conforté dans ce choix.

1.1.4. Validation d'une méthode destinée au dosage de micropolluants environnementaux dans les matrices biologiques

À l'heure actuelle, valider une telle méthode de dosage revient à sélectionner des critères en fonction des applications dont elle fera l'objet. Or cette étape de validation est un préalable indispensable à l'obtention de résultats fiables et reproductibles. Les quatre guides et recommandations existants (NORMAN (211), ICH (212), FDA (213) et EMA (214)) font chacun état de critères différents à prendre en considération pour la validation d'une méthode. Les seules recommandations destinées à être appliquées au domaine de l'environnement, issues du guide NORMAN, sont moins détaillées et moins exigeantes que celles issues des autres guides et recommandation. De plus, le mode de validation de chaque critère (LOD, LOQ, linéarité, justesse, fidélité, effets de matrice, contamination inter-échantillons, rendement d'extraction, recouvrement) diffère suivant chaque recommandation. Certains critères sont même absents : pas de recommandation pour déterminer l'effet de matrice dans ICH et NORMAN, pas d'indication pour définir la LOD dans les recommandations de l'EMA et de la FDA. Or la LOD est un critère décisif car elle permet d'attester de la présence ou de l'absence du PE recherché dans un échantillon donné, la présence de PE signifiant une exposition de l'individu. La LOD est donc capitale pour la recherche de relations entre exposition et effet sur la santé. Afin de ne pas conclure à tort à l'absence de PE et de ne pas avoir à censurer à gauche un trop grand nombre de valeurs de concentration (dans le cas d'échantillons d'une cohorte par exemple), la LOD doit être la plus fiable possible. Puisque qu'aucune quantification n'est fiable à la LOD (seulement la détection) la LOD ne peut être une valeur de concentration. De plus, elle est propre à chaque série d'analyse, voire à chaque injection dans le système analytique. La littérature fait état de différentes façons de déterminer cette LOD :

- de façon visuelle par lecture du chromatogramme. Cette méthode, subjective, n'est pas recommandée ;

- trois fois l'écart type d'un blanc ou d'un standard de très faible concentration dans la matrice, répliqué un nombre déterminé de fois (211) ;

- Par le rapport signal sur bruit (minimum 2 à 3/1) au temps de rétention de l'analyte (212) ;

- Combinaison de l'écart-type (ET) et de la pente de calibration (S), selon la formule :

$$\mathbf{LOD = (3,3*ET)/S}$$ (212) ;

L'ET peut-être calculé à partir de réplicats de blancs, ou de l'ordonnée l'origine des courbes de calibration.

Dans la littérature, la façon dont la LOD a été déterminée n'est pas toujours précisée. Dans certains cas, il n'en est même pas fait mention. Dans ces conditions, il est difficile de juger de la validité des résultats analytiques obtenus.

Dans nos travaux, du fait de la présence de PB (essentiellement du MePB) dans le lait maternel, nous avons choisi de déterminer la LOD comme étant 3 fois l'écart-type des aires obtenues après l'injection de 5 blancs. Ce choix s'est par ailleurs avéré adapté dans le cas des analyses de BPA et de Clx-BPA. En effet, de par leur caractère ubiquitaire dans notre environnement, ces analytes sont fréquemment retrouvés dans les matrices biologiques servant à réaliser les gammes de calibration et les contrôles de qualité. Cette méthode permet ainsi de prendre en considération leur présence dans le calcul de la LOD. De plus, avec notre méthode, la LOD a été déterminée pour chaque série de dosage (ce qui n'est pas le cas pour la détermination de la LOQ).

Tout comme dans le cas de la LOD, la validation de la LOQ pose un autre problème, celui de pouvoir quantifier avec une fiabilité rigoureuse les analytes présents dans les matrices biologiques analysées, autrement dit avec une incertitude de mesure limitée. Dans le cas de micropolluants environnementaux susceptibles d'être retrouvés en faibles quantités dans les matrices biologiques, la LOQ doit être la plus fiable possible. Ici, une LOQ « élevée » n'aura pas de conséquence sur le taux de détection des composés, mais elle pourra contribuer à la non quantification des analytes dans un grand nombre d'échantillons analysés et donc au recours à des procédés mathématiques d'imputation de valeurs pour les échantillons non quantifiés, nécessaires aux analyses statistiques, et introduisant des biais (308,309). D'après la littérature, la LOQ peut être déterminée de différentes façons :

- 10 fois l'écart type d'un blanc ou d'un standard de très faible concentration dans la matrice, répliqué un nombre déterminé de fois (211) ;

- Par le rapport signal sur bruit (minimum 10/1) au temps de rétention de l'analyte (212) ;

- Combinaison de l'écart-type (ET) et de la pente de calibration (S), selon la formule :

$$\mathbf{LOQ = (10*ET)/S}\ (212)\ ;$$

- En multipliant la valeur de LOD par un facteur 3 (211) ;

- En calculant la variance de la LOQ après injection d'un nombre défini de réplicats à la LOQ (211) ;

- Comme étant le point de plus faible concentration pour lequel la réponse obtenue est au moins 5 fois supérieure à celle obtenue pour un blanc (214) et dont le CV et le biais obtenus par injection de réplicats sont inférieurs à 20% (214) ;

- Comme selon le point précédent, en ajoutant un minimum de 5 déterminations (213) ;

- Comme étant le point le plus bas de la gamme présentant une variabilité et un biais acceptable (soit un CV inférieur à 20% et un biais compris entre -20% et 20%).

Cette dernière façon est largement reprise dans la littérature. C'est d'ailleurs celle que nous avons retenue pour nos méthodes d'analyses.

Comme nous l'avons vu dans la discussion du Chapitre III, de nombreux travaux ont recours à une utilisation inappropriée de la LOD. En effet, aucune LOQ n'y était calculée et la LOD était alors assimilée à une LOQ, sans tenir compte de l'importante incertitude de mesure qui existe entre la LOD et la LOQ. Les données quantitatives de ces études ont donc été impactées par cette utilisation inappropriée de la LOD pour quantifier des composés.

Les nombreuses méthodes disponibles pour déterminer la LOD et la LOQ compliquent la comparaison de nos travaux avec ceux de la littérature. Il serait intéressant de proposer de nouvelles recommandations adaptées aux dosages de micropolluants dans les matrices biologiques et reconnues par le plus grand nombre d'experts comme le préconise le scientific committee « Environnemental Toxicology » de l'International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) (369).

1.2. La prévention de l'exposition via l'intervention de santé environnementale

La prévention de l'exposition aux PE a mobilisé de nombreuses disciplines pour sa conception (santé publique dont la prévention et la promotion de la santé, psychologie sociale) et son évaluation (épidémiologie, sociologie, chimie analytique) et a soulevé beaucoup de challenges.

Le premier challenge a été de se questionner sur la légitimité de cette intervention. En effet, le nombre de composés PE identifiés, leur présence en mélange dans notre environnement et la difficulté à estimer les effets découlant de telles expositions rendent difficiles la preuve de l'impact sur la santé. Bien que de nombreuses actions soient déjà menées actuellement dans le domaine de la santé environnementale, notamment dans la région Nouvelle-Aquitaine (par exemple, la campagne de sensibilisation sur les pesticides, engagement de maternités et attribution de labels « maternité

saine », implication du « réseau périnatal », projet « Artémis ») (370), n'est-il pas trop tôt pour agir ? Compte-tenu des connaissances actuelles sur le PE et bien qu'un faisceau de présomptions scientifiques toujours plus fourni par la littérature aille dans le sens d'effets délétères de ces molécules chimiques sur notre santé, faut-il attendre LA preuve ou plutôt adopter le principe de précaution ? La précaution répond « à un risque incertain, soit parce qu'il est impossible de déterminer la nature de la menace, soit parce qu'il est impossible d'établir la probabilité ou la gravité de l'événement » (371). Ainsi, elle fixe pour objectif l'atteinte du plus haut degré de protection possible pour la population. Par conséquent, il est parfois reproché à la précaution un caractère irrationnel, voire de ne pas permettre une gestion équilibrée et prudente des risques par la multiplication d'actions coûteuses au bénéfice incertain. D'un autre côté, rejeter la précaution revient à accepter le risque potentiel auquel les individus s'exposent. Dans ce contexte, lorsqu'il est possible d'agir à un niveau individuel, des actions peuvent ainsi être menées à la condition de ne pas se limiter aux données toxicologiques ou épidémiologiques disponibles mais en adoptant parallèlement une approche pluridisciplinaire (371).

Le deuxième challenge a été de définir le périmètre de l'intervention elle-même. S'agit-il d'EPS ou de promotion de la santé ?

La promotion de la santé vise à agir sur l'ensemble des déterminants de la santé (mode de vie, réseaux sociaux, environnement de vie, contexte socioéconomique dont le système de santé).

La faible prise en considération des **modes de vie** des femmes lors de la conception de l'intervention (266) l'a privée de savoirs profanes et locaux alors même que les interventions complexes pourraient mieux fonctionner si elles étaient adaptées au contexte local plutôt que d'être entièrement standardisées (372). Néanmoins, la prise en compte des attentes des participantes au début de chaque atelier afin de réajuster l'intervention, malgré le cadre de l'essai contrôlé randomisé standardisé, et donc rigide pour cette adaptation, peuvent atténuer cet écueil. De plus, les résultats de nos travaux sur les connaissances, attitudes et pratiques qui ont confirmé nos hypothèses initiales, ont permis de modifier ou conforter le déroulement de l'intervention.

Malgré tous les efforts entrepris pour prendre en compte l'ensemble des déterminants dans le cadre de l'étude PREVED tels que la formation des sages-femmes de la PMI ou la proposition de faire participer l'entourage de la femme enceinte, les **déterminants sociaux** ne sont pas mobilisés dans cette intervention. Il est probable qu'il faille entrevoir cette intervention éducative pour les femmes enceintes comme un des maillons d'une politique publique de promotion de la santé environnementale plus large qui inclurait d'autres stratégies de promotion de la santé comme la formation des professionnels de santé eux-mêmes. C'est le sens d'un des axes de la deuxième

stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2) intitulé « former, sensibiliser, informer ».

Ainsi, l'étude PREVED vise à développer les aptitudes individuelles tout en prenant en considération le contexte socioéconomique pour rendre accessible et adapter l'intervention à toutes les femmes enceintes. Cependant, force est de constater que cette intervention, tout comme la tendance des interventions portées par les politiques de prévention actuelles, reste centrée sur l'approche individuelle comportementaliste et est en cela une action d'EPS environnementale. Malgré l'amélioration de la prise en compte des compétences psychosociales et le développement de savoirs ou savoir-faire dans les campagnes de prévention, celles-ci prennent encore trop peu en compte les déterminants socioéconomiques de la santé (373).

Le troisième challenge a été celui des **méthodes de son évaluation**. Dans notre thèse, nous nous sommes questionnés sur l'efficacité de l'intervention à l'aide d'une approche mixte et d'outils que nous avons développés. De plus la faisabilité et l'acceptabilité de l'intervention a été observée. Sa pertinence économique reste encore à évaluer ainsi que sa transférabilité dans d'autres contextes à l'aide d'une identification approfondie de la population cible, l'environnement et la mise en œuvre (374). En effet, si nous proposons des outils validés pour le contexte dans lequel a été réalisée notre intervention, une autre intervention dans une autre population et/ou dans un autre lieu, nécessitera que soit revalidé ou adapté transculturellement le questionnaire psychosocial (332). Quant aux méthodes de dosages, s'ils ont lieu dans un autre laboratoire, les opérateurs et les appareils analytiques seront différents. Les critères de validité des méthodes devront être revalidé un par un, dans une démarche d'évaluation de la reproductibilité de la méthode.

II. … réunies en interdisciplinarité autour d'un objet commun: l'éducation pour la santé environnementale …

Plus qu'une juxtaposition de disciplines, nos travaux ont mis en commun les ressources disponibles, comme les connaissances, les outils et les méthodes pour traiter d'un objet d'étude commun : l'EPS environnementale. Ils ont ainsi visé l'interdisciplinarité, supprimant les cloisonnements entre les disciplines tout en conservant pour chaque discipline, sa spécificité, ses savoirs et méthodes. Surtout, cette interdisciplinarité est caractérisée par une coopération active et un enrichissement mutuel entre les spécialistes de chaque discipline qui permet alors, par un décloisonnement de la pensée, d'être à l'origine de nouveaux outils, comme nous avons pu le faire dans ces travaux et de l'acquisition d'un langage commun (375).

En conclusion,

De par sa nature interdisciplinaire, en alliant les compétences de la chimie analytique et de la toxicologie, de l'épidémiologie et des sciences humaines et sociales, notre travail a développé des outils d'évaluation d'une intervention d'EPS environnementale dont l'utilisation devra être étudiée en amont de sa transférabilité dans d'autres contextes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. The Wingspread Conference - July 1991 - Chemically-induced alterations in sexual development: the wildlife/human connection. [Internet]. [cité 21 mars 2018]. Disponible sur: http://www.americanhealthstudies.org/wastenot/wn220.htm

2. Bergman A, Heindel J, Jobling S, Kidd K, Zoeller T. State of the Science of Endocrine Disrupting chemicals. 2012.

3. European Union. Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption. 2000.

4. The EU list of potential endocrine disruptors [Internet]. [cité 2 juill 2018]. Disponible sur: http://eng.mst.dk/topics/chemicals/endocrine-disruptors/the-eu-list-of-potential-endocrine-disruptors/

5. European Food Safety Authority. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. 2018.

6. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES) . Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine [Risk assessment of bisphenol A (BPA) on human health] [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0331Ra-0.pdf

7. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev. juin 2009;30(4):293-342.

8. INSERM - reproduction et environnement - 2011 [Internet]. [cité 9 juin 2014]. Disponible sur: http://www.inserm.fr/content/download/34821/220855/file/Synth%C3%A8se_Reproduction_environnement.pdf

9. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee D-H, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. Endocr Rev. juin 2012;33(3):378-455.

10. Calabrese EJ. Hormesis: changing view of the dose-response, a personal account of the history and current status. Mutat Res. juill 2002;511(3):181-9.

11. Myers JP, Zoeller RT, vom Saal FS. A clash of old and new scientific concepts in toxicity, with important implications for public health. Environ Health Perspect. nov 2009;117(11):1652-5.

12. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. Environ Health Glob Access Sci Source. 2012;11:42.

13. Leon DA, Lithell HO, Vâgerö D, Koupilová I, Mohsen R, Berglund L, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. BMJ. 25 juill 1998;317(7153):241-5.

14. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. BMJ. 16 août 1997;315(7105):396-400.

15. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. Early Hum Dev. août 2006;82(8):485-91.

16. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? BMJ. 9 avr 1994;308(6934):942-5.

17. Troisi J, Mikelson C, Richards S, Symes S, Adair D, Zullo F, et al. Placental concentrations of bisphenol A and birth weight from births in the Southeastern U.S. Placenta. nov 2014;35(11):947-52.

18. Veiga-Lopez A, Kannan K, Liao C, Ye W, Domino SE, Padmanabhan V. Gender-Specific Effects on Gestational Length and Birth Weight by Early Pregnancy BPA Exposure. J Clin Endocrinol Metab. 25 sept 2015;jc20151724.

19. Weinberger B, Vetrano AM, Archer FE, Marcella SW, Buckley B, Wartenberg D, et al. Effects of maternal exposure to phthalates and bisphenol A during pregnancy on gestational age. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. mars 2014;27(4):323-7.

20. Ferguson KK, McElrath TF, Meeker JD. Environmental phthalate exposure and preterm birth. JAMA Pediatr. janv 2014;168(1):61-7.

21. Gascon M, Casas M, Morales E, Valvi D, Ballesteros-Gómez A, Luque N, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. J Allergy Clin Immunol. févr 2015;135(2):370-8.

22. Guida M, Troisi J, Ciccone C, Granozio G, Cosimato C, Di Spiezio Sardo A, et al. Bisphenol A and congenital developmental defects in humans. Mutat Res. avr 2015;774:33-9.

23. Ferguson KK, Peterson KE, Lee JM, Mercado-García A, Blank-Goldenberg C, Téllez-Rojo MM, et al. Prenatal and peripubertal phthalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. Reprod Toxicol Elmsford N. août 2014;47:70-6.

24. Michalakis M, Tzatzarakis MN, Kovatsi L, Alegakis AK, Tsakalof AK, Heretis I, et al. Hypospadias in offspring is associated with chronic exposure of parents to organophosphate and organochlorine pesticides. Toxicol Lett. 15 oct 2014;230(2):139-45.

25. Kalkbrenner AE, Schmidt RJ, Penlesky AC. Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. nov 2014;44(10):277-318.

26. Braun JM, Kalkbrenner AE, Just AC, Yolton K, Calafat AM, Sjödin A, et al. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study. Environ Health Perspect. mai 2014;122(5):513-20.

27. Braun JM, Yolton K, Stacy SL, Erar B, Papandonatos GD, Bellinger DC, et al. Prenatal environmental chemical exposures and longitudinal patterns of child neurobehavior. Neurotoxicology. sept 2017;62:192-9.

28. Andersen HR, Debes F, Wohlfahrt-Veje C, Murata K, Grandjean P. Occupational pesticide exposure in early pregnancy associated with sex-specific neurobehavioral deficits in the children at school age. Neurotoxicol Teratol. févr 2015;47:1-9.

29. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park J-S, Zimmermann L, et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. J Clin Endocrinol Metab. août 2015;100(8):2865-72.

30. Herbst AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas). Cancer. 25(4):745-57.

31. Fénichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren--the transgenerational effect. Ann Endocrinol. juill 2015;76(3):253-9.

32. Tournaire M, Devouche E, Espié M, Asselain B, Levadou A, Cabau A, et al. Cancer Risk in Women Exposed to Diethylstilbestrol in Utero. Thérapie. oct 2015;70(5):433-41.

33. Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, Troisi R, Titus-Ernstoff L, Strohsnitter W, et al. Prenatal Diethylstilbestrol Exposure and Risk of Breast Cancer. Cancer Epidemiol Prev Biomark. 1 août 2006;15(8):1509-14.

34. Tournaire M, Devouche E, Epelboin S, Cabau A, Dunbavand A, Levadou A. Birth defects in children of men exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). Therapie. 3 mars 2018;

35. Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard M-O, Daures J-P, Sultan C. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. Fertil Steril. 30 juin 2011;95(8):2574-7.

36. Rassoulzadegan M, Grandjean V, Gounon P, Vincent S, Gillot I, Cuzin F. RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. Nature. mai 2006;441(7092):469-74.

37. Svingen T, Vinggaard AM. The risk of chemical cocktail effects and how to deal with the issue. J Epidemiol Community Health. avr 2016;70(4):322-3.

38. Kortenkamp A. Low dose mixture effects of endocrine disrupters and their implications for regulatory thresholds in chemical risk assessment. Curr Opin Pharmacol. déc 2014;19:105-11.

39. Delfosse V, Dendele B, Huet T, Grimaldi M, Boulahtouf A, Gerbal-Chaloin S, et al. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. Nat Commun. 3 sept 2015;6:8089.

40. Gaudriault P, Mazaud-Guittot S, Lavoué V, Coiffec I, Lesné L, Dejucq-Rainsford N, et al. Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants. Environ Health Perspect. 04 2017;125(8):087004.

41. INSERM. Bisphenol A - effets sur la reproduction [Internet]. [cité 3 juin 2014]. Disponible sur: http://www.inserm.fr/content/download/11756/88171/file/synthese_EC_bisphenol_a_vers_final.pdf

42. Bisphénol A (FT 279). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 25 mars 2018]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_279

43. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. Chem Res Toxicol. oct 2002;15(10):1281-7.

44. Völkel W, Bittner N, Dekant W. Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. nov 2005;33(11):1748-57.

45. Commission européenne Joint Research Centre. European Union Risk Assessment Report - Human Health of April 2008 - 4,4'-ISOPROPYLIDENEDIPHENOL (Bisphenol-A) - Part 2 Human Health. Publications Office of the European Union, Luxembourg. 2010.

46. ANSES. Connaissances relatives aux usages du bisphénol-A - 09/2011- 2009-SA-0331 et n°2010-SA-0197 [Internet]. [cité 3 juin 2014]. Disponible sur: http://www.anses.fr/Documents/CHIM-Ra-BisphenolA.pdf

47. INERIS. Données technico- économiques sur les substances chimiques en France - Rapport d'étude - le bisphénol-A. 2010.

48. Thayer KA, Doerge DR, Hunt D, Schurman SH, Twaddle NC, Churchwell MI, et al. Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. Environ Int. oct 2015;83:107-15.

49. Zalko D, Jacques C, Duplan H, Bruel S, Perdu E. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. Chemosphere. janv 2011;82(3):424-30.

50. Marquet F, Payan J-P, Beydon D, Wathier L, Grandclaude M-C, Ferrari E. In vivo and ex vivo percutaneous absorption of [14C]-bisphenol A in rats: a possible extrapolation to human absorption? Arch Toxicol. sept 2011;85(9):1035-43.

51. Csanády GA, Oberste-Frielinghaus HR, Semder B, Baur C, Schneider KT, Filser JG. Distribution and unspecific protein binding of the xenoestrogens bisphenol A and daidzein. Arch Toxicol. juin 2002;76(5-6):299-305.

52. Nunez AA, Kannan K, Giesy JP, Fang J, Clemens LG. Effects of bisphenol A on energy balance and accumulation in brown adipose tissue in rats. Chemosphere. mars 2001;42(8):917-22.

53. Michałowicz J. Bisphenol A--sources, toxicity and biotransformation. Environ Toxicol Pharmacol. mars 2014;37(2):738-58.

54. Nakamura S, Tezuka Y, Ushiyama A, Kawashima C, Kitagawara Y, Takahashi K, et al. Ipso substitution of bisphenol A catalyzed by microsomal cytochrome P450 and enhancement of estrogenic activity. Toxicol Lett. 30 mai 2011;203(1):92-5.

55. Knaak JB, Sullivan LJ. Metabolism of bisphenol A in the rat. Toxicol Appl Pharmacol. mars 1966;8(2):175-84.

56. Jaeg JP, Perdu E, Dolo L, Debrauwer L, Cravedi J-P, Zalko D. Characterization of new bisphenol a metabolites produced by CD1 mice liver microsomes and S9 fractions. J Agric Food Chem. 28 juill 2004;52(15):4935-42.

57. Atkinson A, Roy D. In vivo DNA adduct formation by bisphenol A. Environ Mol Mutagen. 1995;26(1):60-6.

58. Ye X, Zhou X, Needham LL, Calafat AM. In-vitro oxidation of bisphenol A: Is bisphenol A catechol a suitable biomarker for human exposure to bisphenol A? Anal Bioanal Chem. janv 2011;399(3):1071-9.

59. Mazur CS, Kenneke JF, Hess-Wilson JK, Lipscomb JC. Differences between human and rat intestinal and hepatic bisphenol A glucuronidation and the influence of alamethicin on in vitro kinetic measurements. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. déc 2010;38(12):2232-8.

60. Hanioka N, Naito T, Narimatsu S. Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in bisphenol A glucuronidation. Chemosphere. déc 2008;74(1):33-6.

61. Hanioka N, Oka H, Nagaoka K, Ikushiro S, Narimatsu S. Effect of UDP-glucuronosyltransferase 2B15 polymorphism on bisphenol A glucuronidation. Arch Toxicol. nov 2011;85(11):1373-81.

62. Snyder RW, Maness SC, Gaido KW, Welsch F, Sumner SC, Fennell TR. Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1 nov 2000;168(3):225-34.

63. Matthews JB, Twomey K, Zacharewski TR. In vitro and in vivo interactions of bisphenol A and its metabolite, bisphenol A glucuronide, with estrogen receptors alpha and beta. Chem Res Toxicol. févr 2001;14(2):149-57.

64. European Commission, Directorate General for Health & Consumers. Clarification on opinion SCCS [Internet]. Luxembourg: European Commission; 2011 [cité 18 mars 2018]. Disponible sur: http://dx.publications.europa.eu/10.2772/20395

65. World Health Organization. Toxicological and health aspects of bisphenol A [Internet]. [cité 18 mars 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/foodsafety/publications/bisphenol-a/en/

66. Sperker B, Backman JT, Kroemer HK. The role of beta-glucuronidase in drug disposition and drug targeting in humans. Clin Pharmacokinet. juill 1997;33(1):18-31.

67. Iwamori M. Estrogen sulfatase. Methods Enzymol. 2005;400:293-302.

68. Ginsberg G, Rice DC. Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A? Environ Health Perspect. nov 2009;117(11):1639-43.

69. Nishikawa M, Iwano H, Yanagisawa R, Koike N, Inoue H, Yokota H. Placental transfer of conjugated bisphenol A and subsequent reactivation in the rat fetus. Environ Health Perspect. sept 2010;118(9):1196-203.

70. Bisphenol A and baby bottles: challenges and perspectives - EU Science Hub - European Commission [Internet]. EU Science Hub. 2013 [cité 8 juill 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/jrc/en/news/bisphenol-and-baby-bottles-challenges-and-perspectives-8351

71. Inoue H, Tsuruta A, Kudo S, Ishii T, Fukushima Y, Iwano H, et al. Bisphenol a glucuronidation and excretion in liver of pregnant and nonpregnant female rats. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. janv 2005;33(1):55-9.

72. Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter JM Jr. The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. Toxicol Sci Off J Soc Toxicol. mars 2000;54(1):3-18.

73. Völkel W, Kiranoglu M, Fromme H. Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. Toxicol Lett. 10 juill 2008;179(3):155-62.

74. Liao C, Kannan K. Determination of free and conjugated forms of bisphenol A in human urine and serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Environ Sci Technol. 1 mai 2012;46(9):5003-9.

75. Arbuckle TE, Marro L, Davis K, Fisher M, Ayotte P, Bélanger P, et al. Exposure to free and conjugated forms of bisphenol A and triclosan among pregnant women in the MIREC cohort. Environ Health Perspect. avr 2015;123(4):277-84.

76. Nachman RM, Fox SD, Golden WC, Sibinga E, Groopman JD, Lees PSJ. Serial Free Bisphenol A and Bisphenol A Glucuronide Concentrations in Neonates. J Pediatr. juill 2015;167(1):64-9.

77. Nachman RM, Fox SD, Golden WC, Sibinga E, Veenstra TD, Groopman JD, et al. Urinary free bisphenol A and bisphenol A-glucuronide concentrations in newborns. J Pediatr. avr 2013;162(4):870-2.

78. Battal D, Cok I, Unlusayin I, Aktas A, Tunctan B. Determination of urinary levels of Bisphenol A in a Turkish population. Environ Monit Assess. déc 2014;186(12):8443-52.

79. Battal D, Cok I, Unlusayin I, Tunctan B. Development and validation of an LC-MS/MS method for simultaneous quantitative analysis of free and conjugated bisphenol A in human urine. Biomed Chromatogr BMC. mai 2014;28(5):686-93.

80. Provencher G, Bérubé R, Dumas P, Bienvenu J-F, Gaudreau E, Bélanger P, et al. Determination of bisphenol A, triclosan and their metabolites in human urine using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr A. 27 juin 2014;1348:97-104.

81. Trabert B, Falk RT, Figueroa JD, Graubard BI, Garcia-Closas M, Lissowska J, et al. Urinary bisphenol A-glucuronide and postmenopausal breast cancer in Poland. Cancer Causes Control CCC. déc 2014;25(12):1587-93.

82. Teeguarden JG, Twaddle NC, Churchwell MI, Yang X, Fisher JW, Seryak LM, et al. 24-hour human urine and serum profiles of bisphenol A: Evidence against sublingual absorption following ingestion in soup. Toxicol Appl Pharmacol. 15 oct 2015;288(2):131-42.

83. Cariot A, Dupuis A, Albouy-Llaty M, Legube B, Rabouan S, Migeot V. Reliable quantification of bisphenol A and its chlorinated derivatives in human breast milk using UPLC-MS/MS method. Talanta. 15 oct 2012;100:175-82.

84. Migeot V, Dupuis A, Cariot A, Albouy-Llaty M, Pierre F, Rabouan S. Bisphenol a and its chlorinated derivatives in human colostrum. Environ Sci Technol. 3 déc 2013;47(23):13791-7.

85. Vandenberg LN, Maffini MV, Wadia PR, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. Endocrinology. janv 2007;148(1):116-27.

86. Dodds EC, Lawson W. Synthetic strogenic Agents without the Phenanthrene Nucleus. Nature. juin 1936;137(3476):996.

87. Tohmé M, Prud'homme SM, Boulahtouf A, Samarut E, Brunet F, Bernard L, et al. Estrogen-related receptor γ is an in vivo receptor of bisphenol A. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. juill 2014;28(7):3124-33.

88. Kwintkiewicz J, Nishi Y, Yanase T, Giudice LC. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma mediates bisphenol A inhibition of FSH-stimulated IGF-1, aromatase, and estradiol in human granulosa cells. Environ Health Perspect. mars 2010;118(3):400-6.

89. Bonaccorsi L, Nosi D, Quercioli F, Formigli L, Zecchi S, Maggi M, et al. Prostate cancer: a model of integration of genomic and non-genomic effects of the androgen receptor in cell lines model. Steroids. oct 2008;73(9-10):1030-7.

90. Iordanidou A, Hadzopoulou-Cladaras M, Lazou A. Non-genomic effects of thyroid hormone in adult cardiac myocytes: relevance to gene expression and cell growth. Mol Cell Biochem. juill 2010;340(1-2):291-300.

91. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). Reprod Toxicol Elmsford N. sept 2007;24(2):139-77.

92. Geens T, Roosens L, Neels H, Covaci A. Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. Chemosphere. 1 août 2009;76(6):755-60.

93. Loos R, Locoro G, Comero S, Contini S, Schwesig D, Werres F, et al. Pan-European survey on the occurrence of selected polar organic persistent pollutants in ground water. Water Res. juill 2010;44(14):4115-26.

94. Flint S, Markle T, Thompson S, Wallace E. Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective. J Environ Manage. 15 août 2012;104:19-34.

95. Fukazawa H, Hoshino K, Shiozawa T, Matsushita H, Terao Y. Identification and quantification of chlorinated bisphenol A in wastewater from wastepaper recycling plants. Chemosphere. août 2001;44(5):973-9.

96. Belfroid A, van Velzen M, van der Horst B, Vethaak D. Occurrence of bisphenol A in surface water and uptake in fish: evaluation of field measurements. Chemosphere. oct 2002;49(1):97-103.

97. Wang X, Diao C-P, Zhao R-S. Rapid determination of bisphenol A in drinking water using dispersive liquid-phase microextraction with in situ derivatization prior to GC-MS. J Sep Sci. janv 2009;32(1):154-9.

98. Li X, Ying G-G, Su H-C, Yang X-B, Wang L. Simultaneous determination and assessment of 4-nonylphenol, bisphenol A and triclosan in tap water, bottled water and baby bottles. Environ Int. août 2010;36(6):557-62.

99. Sodré FF, Locatelli MAF, Jardim WF. Occurrence of Emerging Contaminants in Brazilian Drinking Waters: A Sewage-To-Tap Issue. Water Air Soil Pollut. 1 févr 2010;206(1-4):57-67.

100. Santhi VA, Sakai N, Ahmad ED, Mustafa AM. Occurrence of bisphenol A in surface water, drinking water and plasma from Malaysia with exposure assessment from consumption of drinking water. Sci Total Environ. 15 juin 2012;427-428:332-8.

101. Arnold SM, Clark KE, Staples CA, Klecka GM, Dimond SS, Caspers N, et al. Relevance of drinking water as a source of human exposure to bisphenol A. J Expo Sci Environ Epidemiol. mars 2013;23(2):137-44.

102. Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS. An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. Environ Res. janv 2007;103(1):9-20.

103. LOI n° 2010-729 du 30 juin 2010 tendant à suspendre la commercialisation de tout conditionnement comportant du bisphénol A et destiné à recevoir des produits alimentaires. 2010.

104. LOI n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A. 2012.

105. LOI constitutionnelle n° 2005-205 du 1er mars 2005 relative à la Charte de l'environnement.

106. European Chemicals Agency. MSC unanimously agrees that Bisphenol A is an endocrine disruptor [Internet]. 2017. Disponible sur: https://echa.europa.eu/-/msc-unanimously-agrees-that-bisphenol-a-is-an-endocrine-disruptor

107. HCSP. Refonte de la Directive européenne 98/83 sur l'eau potable. [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2018 mars [cité 18 avr 2018]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=649

108. von Goetz N, Wormuth M, Scheringer M, Hungerbühler K. Bisphenol a: how the most relevant exposure sources contribute to total consumer exposure. Risk Anal Off Publ Soc Risk Anal. mars 2010;30(3):473-87.

109. Dekant W, Völkel W. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures. Toxicol Appl Pharmacol. 1 avr 2008;228(1):114-34.

110. Sajiki J, Miyamoto F, Fukata H, Mori C, Yonekubo J, Hayakawa K. Bisphenol A (BPA) and its source in foods in Japanese markets. Food Addit Contam. janv 2007;24(1):103-12.

111. Muncke J. Exposure to endocrine disrupting compounds via the food chain: Is packaging a relevant source? Sci Total Environ. 1 août 2009;407(16):4549-59.

112. Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ. Bisphenol A and related compounds in dental materials. Pediatrics. oct 2010;126(4):760-8.

113. Joskow R, Barr DB, Barr JR, Calafat AM, Needham LL, Rubin C. Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. J Am Dent Assoc 1939. mars 2006;137(3):353-62.

114. Fung EY, Ewoldsen NO, St Germain HA, Marx DB, Miaw CL, Siew C, et al. Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant. J Am Dent Assoc 1939. janv 2000;131(1):51-8.

115. Gallard H, Leclercq A, Croué J-P. Chlorination of bisphenol A: kinetics and by-products formation. Chemosphere. août 2004;56(5):465-73.

116. Yamamoto T, Yasuhara A. Chlorination of bisphenol A in aqueous media: formation of chlorinated bisphenol A congeners and degradation to chlorinated phenolic compounds. Chemosphere. mars 2002;46(8):1215-23.

117. Deborde M, von Gunten U. Reactions of chlorine with inorganic and organic compounds during water treatment-Kinetics and mechanisms: a critical review. Water Res. janv 2008;42(1-2):13-51.

118. Andra SS, Charisiadis P, Arora M, van Vliet-Ostaptchouk JV, Makris KC. Biomonitoring of human exposures to chlorinated derivatives and structural analogs of bisphenol A. Environ Int. déc 2015;85:352-79.

119. Fukazawa H, Watanabe M, Shiraishi F, Shiraishi H, Shiozawa T, Matsushita H, et al. Formation of chlorinated derivatives of bisphenol A in waste paper recycling plants and their estrogenic activities. J Health Sci. 48(242-249).

120. Liu H, Zhao H, Quan X, Zhang Y, Chen S. Formation of chlorinated intermediate from bisphenol A in surface saline water under simulated solar light irradiation. Environ Sci Technol. 15 oct 2009;43(20):7712-7.

121. Horikoshi S, Miura T, Kajitani M, Horikoshi N, Serpone N. Photodegradation of tetrahalobisphenol-A (X=Cl, Br) flame retardants and delineation of factors affecting the process. Appl Catal B Environ. 1 déc 2008;84(3):797-802.

122. Zalko D, Prouillac C, Riu A, Perdu E, Dolo L, Jouanin I, et al. Biotransformation of the flame retardant tetrabromo-bisphenol A by human and rat sub-cellular liver fractions. Chemosphere. juin 2006;64(2):318-27.

123. Kuruto-Niwa R, Terao Y, Nozawa R. Identification of estrogenic activity of chlorinated bisphenol A using a GFP expression system. Environ Toxicol Pharmacol. août 2002;12(1):27-35.

124. Riu A, le Maire A, Grimaldi M, Audebert M, Hillenweck A, Bourguet W, et al. Characterization of novel ligands of ERα, Erβ, and PPARγ: the case of halogenated bisphenol A and their conjugated metabolites. Toxicol Sci Off J Soc Toxicol. août 2011;122(2):372-82.

125. Riu A, Grimaldi M, le Maire A, Bey G, Phillips K, Boulahtouf A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ is a target for halogenated analogs of bisphenol A. Environ Health Perspect. sept 2011;119(9):1227-32.

126. le Maire A, Grimaldi M, Roecklin D, Dagnino S, Vivat-Hannah V, Balaguer P, et al. Activation of RXR-PPAR heterodimers by organotin environmental endocrine disruptors. EMBO Rep. avr 2009;10(4):367-73.

127. Riu A, McCollum CW, Pinto CL, Grimaldi M, Hillenweck A, Perdu E, et al. Halogenated bisphenol-A analogs act as obesogens in zebrafish larvae (Danio rerio). Toxicol Sci Off J Soc Toxicol. mai 2014;139(1):48-58.

128. Mutou Y, Ibuki Y, Terao Y, Kojima S, Goto R. Change of estrogenic activity and release of chloride ion in chlorinated bisphenol a after exposure to ultraviolet B. Biol Pharm Bull. oct 2006;29(10):2116-9.

129. Hu J-Y, Aizawa T, Ookubo S. Products of aqueous chlorination of bisphenol A and their estrogenic activity. Environ Sci Technol. 1 mai 2002;36(9):1980-7.

130. Takemura H, Ma J, Sayama K, Terao Y, Zhu BT, Shimoi K. In vitro and in vivo estrogenic activity of chlorinated derivatives of bisphenol A. Toxicology. 14 févr 2005;207(2):215-21.

131. Dupuis A, Migeot V, Cariot A, Albouy-Llaty M, Legube B, Rabouan S. Quantification of bisphenol A, 353-nonylphenol and their chlorinated derivatives in drinking water treatment plants. Environ Sci Pollut Res Int. nov 2012;19(9):4193-205.

132. Gallart-Ayala H, Moyano E, Galceran MT. On-line solid phase extraction fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of bisphenol A and its chlorinated derivatives in water samples. J Chromatogr A. 21 mai 2010;1217(21):3511-8.

133. Casatta N, Mascolo G, Roscioli C, Viganò L. Tracing endocrine disrupting chemicals in a coastal lagoon (Sacca di Goro, Italy): Sediment contamination and bioaccumulation in Manila clams. Sci Total Environ. 1 avr 2015;511:214-22.

134. Chang B-V, Liu J-H, Liao C-S. Aerobic degradation of bisphenol-A and its derivatives in river sediment. Environ Technol. 16 févr 2014;35(4):416-24.

135. Voordeckers JW, Fennell DE, Jones K, Häggblom MM. Anaerobic Biotransformation of Tetrabromobisphenol A, Tetrachlorobisphenol A, and Bisphenol A in Estuarine Sediments. Environ Sci Technol. 1 févr 2002;36(4):696-701.

136. Yuan SY, Chen SJ, Chang BV. Anaerobic degradation of tetrachlorobisphenol-A in river sediment. Int Biodeterior Biodegrad. 1 janv 2011;65(1):185-90.

137. Dorival-García N, Zafra-Gómez A, Navalón A, Vílchez JL. Analysis of bisphenol A and its chlorinated derivatives in sewage sludge samples. Comparison of the efficiency of three extraction techniques. J Chromatogr A. 31 août 2012;1253:1-10.

138. Ruan T, Liang D, Song S, Song M, Wang H, Jiang G. Evaluation of the in vitro estrogenicity of emerging bisphenol analogs and their respective estrogenic contributions in municipal sewage sludge in China. Chemosphere. 1 avr 2015;124:150-5.

139. Kosaka K, Hayashida T, Terasaki M, Asami M, Yamada T, Itoh M, et al. Elution of bisphenol A and its chlorination by-products from lined pipes in water supply process. Water Sci Technol Water Supply. 1 oct 2012;12(6):791-8.

140. Fan Z, Hu J, An W, Yang M. Detection and occurrence of chlorinated byproducts of bisphenol a, nonylphenol, and estrogens in drinking water of china: comparison to the parent compounds. Environ Sci Technol. 1 oct 2013;47(19):10841-50.

141. Lane RF, Adams CD, Randtke SJ, Carter RE. Chlorination and chloramination of bisphenol A, bisphenol F, and bisphenol A diglycidyl ether in drinking water. Water Res. 1 août 2015;79:68-78.

142. Yang Y, Li Z, Zhang J, Yang Y, Shao B. Simultaneous determination of bisphenol A, bisphenol AF, tetrachlorobisphenol A, and tetrabromobisphenol A concentrations in water using on-line solid-phase extraction with ultrahigh-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry. Int J Environ Anal Chem. 2 janv 2014;94(1):16-27.

143. Yuan SY, Li HT, Huang HW, Chang BV. Biodegradation of tetrachlorobisphenol-A in river sediment and the microbial community changes. J Environ Sci Health B. juill 2010;45(5):360-5.

144. Song S, Song M, Zeng L, Wang T, Liu R, Ruan T, et al. Occurrence and profiles of bisphenol analogues in municipal sewage sludge in China. Environ Pollut. 1 mars 2014;186:14-9.

145. Zhou Y, Chen M, Zhao F, Mu D, Zhang Z, Hu J. Ubiquitous Occurrence of Chlorinated Byproducts of Bisphenol A and Nonylphenol in Bleached Food Contacting Papers and Their Implications for Human Exposure. Environ Sci Technol. 16 juin 2015;49(12):7218-26.

146. Dodson RE, Nishioka M, Standley LJ, Perovich LJ, Brody JG, Rudel RA. Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. Environ Health Perspect. juill 2012;120(7):935-43.

147. Odabasi M. Halogenated Volatile Organic Compounds from the Use of Chlorine-Bleach-Containing Household Products. Environ Sci Technol. 1 mars 2008;42(5):1445-51.

148. Nazaroff WW, Weschler CJ. Cleaning products and air fresheners: exposure to primary and secondary air pollutants. Atmos Environ. 1 juin 2004;38(18):2841-65.

149. Olson DA, Corsi RL. In-home formation and emissions of trihalomethanes: the role of residential dishwashers. J Expo Anal Environ Epidemiol. mars 2004;14(2):109-19.

150. Leri AC, Anthony LN. Formation of organochlorine by-products in bleached laundry. Chemosphere. févr 2013;90(6):2041-9.

151. Naumann K. Influence of chlorine substituents on biological activity of chemicals. J Für Prakt Chem. 341(5):417-35.

152. Vela-Soria F, Ballesteros O, Zafra-Gómez A, Ballesteros L, Navalón A. UHPLC–MS/MS method for the determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives, bisphenol S, parabens, and benzophenones in human urine samples. Anal Bioanal Chem. 1 juin 2014;406(15):3773-85.

153. Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufiki J, Navalón A, Ballesteros O, Pulgar R, et al. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. Reprod Toxicol Elmsford N. sept 2007;24(2):259-64.

154. Jiménez-Díaz I, Zafra-Gómez A, Ballesteros O, Navea N, Navalón A, Fernández MF, et al. Determination of Bisphenol A and its chlorinated derivatives in placental tissue samples by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. J Chromatogr B. 15 déc 2010;878(32):3363-9.

155. Vela-Soria F, Ballesteros O, Camino-Sánchez FJ, Zafra-Gómez A, Ballesteros L, Navalón A. Matrix solid phase dispersion for the extraction of selected endocrine disrupting chemicals from human placental tissue prior to UHPLC-MS/MS analysis. Microchem J. 1 janv 2015;118:32-9.

156. Vela-Soria F, Jiménez-Díaz I, Rodríguez-Gómez R, Zafra-Gómez A, Ballesteros O, Fernández MF, et al. A multiclass method for endocrine disrupting chemical residue analysis in human placental tissue samples by UHPLC–MS/MS. Anal Methods. 1 sept 2011;3(9):2073-81.

157. Niu Y, Wang B, Zhao Y, Zhang J, Shao B. Highly Sensitive and High-Throughput Method for the Analysis of Bisphenol Analogues and Their Halogenated Derivatives in Breast Milk. J Agric Food Chem. 6 déc 2017;65(48):10452-63.

158. Rodríguez-Gómez R, Jiménez-Díaz I, Zafra-Gómez A, Ballesteros O, Navalón A. A multiresidue method for the determination of selected endocrine disrupting chemicals in human breast milk based on a simple extraction procedure. Talanta. 1 déc 2014;130:561-70.

159. del Olmo M, Zafra A, Suárez B, Gonzalez-Casado A, Taoufiki J, Vílchez JL. Use of solid-phase microextraction followed by on-column silylation for determining chlorinated bisphenol A in human plasma by gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 25 mars 2005;817(2):167-72.

160. Grignon C, Venisse N, Rouillon S, Brunet B, Bacle A, Thevenot S, et al. Ultrasensitive determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives in urine using a high-throughput UPLC-MS/MS method. Anal Bioanal Chem. mars 2016;408(9):2255-63.

161. Venisse N, Grignon C, Brunet B, Thévenot S, Bacle A, Migeot V, et al. Reliable quantification of bisphenol A and its chlorinated derivatives in human urine using UPLC-MS/MS method. Talanta. 1 juill 2014;125:284-92.

162. Yang Y, Guan J, Yin J, Shao B, Li H. Urinary levels of bisphenol analogues in residents living near a manufacturing plant in south China. Chemosphere. 1 oct 2014;112:481-6.

163. Kalyvas H, Andra SS, Charisiadis P, Karaolis C, Makris KC. Influence of household cleaning practices on the magnitude and variability of urinary monochlorinated bisphenol A. Sci Total Environ. 15 août 2014;490:254-61.

164. Haman C, Dauchy X, Rosin C, Munoz J-F. Occurrence, fate and behavior of parabens in aquatic environments: a review. Water Res. 1 janv 2015;68:1-11.

165. Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, Burdock GA. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. oct 2002;40(10):1335-73.

166. Darbre PD, Harvey PW. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. J Appl Toxicol JAT. juill 2008;28(5):561-78.

167. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Bishop AM, Needham LL. Urinary Concentrations of Four Parabens in the U.S. Population: NHANES 2005–2006. Environ Health Perspect. mai 2010;118(5):679-85.

168. Lakeram M, Paine AJ, Lockley DJ, Sanders DJ, Pendlington R, Forbes B. Transesterification of p-hydroxybenzoate esters (parabens) by human intestinal (Caco-2) cells. Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst. sept 2006;36(9):739-49.

169. Aubert N, Ameller T, Legrand J-J. Systemic exposure to parabens: Pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [14C]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration. Food Chem Toxicol. 1 mars 2012;50(3):445-54.

170. Frederiksen H, Taxvig C, Hass U, Vinggaard AM, Nellemann C. Higher levels of ethyl paraben and butyl paraben in rat amniotic fluid than in maternal plasma after subcutaneous administration. Toxicol Sci Off J Soc Toxicol. déc 2008;106(2):376-83.

171. Janjua NR, Mortensen GK, Andersson A-M, Kongshoj B, Skakkebaek NE, Wulf HC. Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. Environ Sci Technol. 1 août 2007;41(15):5564-70.

172. Ishiwatari S, Suzuki T, Hitomi T, Yoshino T, Matsukuma S, Tsuji T. Effects of methyl paraben on skin keratinocytes. J Appl Toxicol JAT. févr 2007;27(1):1-9.

173. Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. juill 2005;43(7):985-1015.

174. Lobemeier C, Tschoetschel C, Westie S, Heymann E. Hydrolysis of parabenes by extracts from differing layers of human skin. Biol Chem. oct 1996;377(10):647-51.

175. Jones P., Thigpen D, Morrison J., Richardson A. p-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives. III. The physiological disposition of p-hydroxybenzoic acid and its esters. Journal of American Pharmaceutical Association. 1956;(45):265-73.

176. Sabalitschka T, Neufeld-Crzelliter R. Behavior of p-hydroxy-benzoic acid in human body. 1954;rzneimittel-Forsch 4:575–579.

177. Moos RK, Angerer J, Dierkes G, Brüning T, Koch HM. Metabolism and elimination of methyl, iso- and n-butyl paraben in human urine after single oral dosage. Arch Toxicol. nov 2016;90(11):2699-709.

178. Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. Toxicol Appl Pharmacol. nov 1998;153(1):12-9.

179. Okubo T, Yokoyama Y, Kano K, Kano I. ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ERalpha and PR. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. déc 2001;39(12):1225-32.

180. Byford JR, Shaw LE, Drew MGB, Pope GS, Sauer MJ, Darbre PD. Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. J Steroid Biochem Mol Biol. janv 2002;80(1):49-60.

181. Lemini C, Jaimez R, Avila ME, Franco Y, Larrea F, Lemus AE. In vivo and in vitro estrogen bioactivities of alkyl parabens. Toxicol Ind Health. juill 2003;19(2-6):69-79.

182. Prusakiewicz JJ, Harville HM, Zhang Y, Ackermann C, Voorman RL. Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: possible link to paraben estrogenic effects. Toxicology. 11 avr 2007;232(3):248-56.

183. Charnock C, Finsrud T. Combining esters of para-hydroxy benzoic acid (parabens) to achieve increased antimicrobial activity. J Clin Pharm Ther. déc 2007;32(6):567-72.

184. Zhang S, Mueller C. Comparative analysis of volatiles in traditionally cured Bourbon and Ugandan vanilla bean (Vanilla planifolia) extracts. J Agric Food Chem. 24 oct 2012;60(42):10433-44.

185. INERIS. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France - Parabènes [Internet]. 2015. Disponible sur: https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/9833

186. Tavares RS, Martins FC, Oliveira PJ, Ramalho-Santos J, Peixoto FP. Parabens in male infertility-is there a mitochondrial connection? Reprod Toxicol Elmsford N. janv 2009;27(1):1-7.

187. Guo Y, Kannan K. A survey of phthalates and parabens in personal care products from the United States and its implications for human exposure. Environ Sci Technol. 17 déc 2013;47(24):14442-9.

188. Andersen F. Final amended report on the safety assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and Benzylparaben as used in cosmetic products. Int J Toxicol. 2008;27 Suppl 4:1-82.

189. Bazin I, Gadal A, Touraud E, Roig B. Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) in the Environment: Data for Environmental Toxicity Assessment. In: Xenobiotics in the Urban Water Cycle. Springer, Dordrecht; 2010. p. 245-57. (Environmental Pollution).

190. Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Médicaments et Parabènes - Point d'information [Internet]. 2011. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d-information

191. Les Parabènes - Cancer et envrironnement [Internet]. 2017. Disponible sur: http://www.cancer-environnement.fr] cancer-environnement.fr/420-Parabenes.ce.aspx

192. Botta F, Dulio V. Etude - Contaminants émergents dans les eaux de surface continentales (données 2012) - Eaufrance [Internet]. 2014 [cité 26 mars 2018]. Disponible sur: http://www.eaufrance.fr/ressources/documents/etude-contaminants-emergents-dans

193. Canosa P, Rodríguez I, Rubí E, Bollaín MH, Cela R. Optimisation of a solid-phase microextraction method for the determination of parabens in water samples at the low ng per litre level. J Chromatogr A. 18 août 2006;1124(1-2):3-10.

194. Gasperi J, Geara D, Lorgeoux C, Bressy A, Zedek S, Rocher V, et al. First assessment of triclosan, triclocarban and paraben mass loads at a very large regional scale: case of Paris conurbation (France). Sci Total Environ. 15 sept 2014;493:854-61.

195. Carmona E, Andreu V, Picó Y. Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Turia River Basin: from waste to drinking water. Sci Total Environ. 15 juin 2014;484:53-63.

196. Blanco E, Casais M del C, Mejuto M del C, Cela R. Combination of off-line solid-phase extraction and on-column sample stacking for sensitive determination of parabens and p-hydroxybenzoic acid in waters by non-aqueous capillary electrophoresis. Anal Chim Acta. 4 août 2009;647(1):104-11.

197. Casas Ferreira AM, Möder M, Fernández Laespada ME. GC-MS determination of parabens, triclosan and methyl triclosan in water by in situ derivatisation and stir-bar sorptive extraction. Anal Bioanal Chem. janv 2011;399(2):945-53.

198. Loraine GA, Pettigrove ME. Seasonal variations in concentrations of pharmaceuticals and personal care products in drinking water and reclaimed wastewater in southern California. Environ Sci Technol. 1 févr 2006;40(3):687-95.

199. Académie nationale de Pharmacie. Parabènes et médicaments : un problème de santé publique ? [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_parabenes_et_mEdiments_Conseil_22.05.2013_VF_27.05.2013.pdf

200. Moos RK, Koch HM, Angerer J, Apel P, Schröter-Kermani C, Brüning T, et al. Parabens in 24 h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2012. Int J Hyg Environ Health. oct 2015;218(7):666-74.

201. Frederiksen H, Jørgensen N, Andersson A-M. Parabens in urine, serum and seminal plasma from healthy Danish men determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). J Expo Sci Environ Epidemiol. juin 2011;21(3):262-71.

202. Nieuwenhuijsen M. Exposure assessment in occupational and environmental epidemiology. 2003;

203. Angerer J, Bird MG, Burke TA, Doerrer NG, Needham L, Robison SH, et al. Strategic biomonitoring initiatives: moving the science forward. Toxicol Sci Off J Soc Toxicol. sept 2006;93(1):3-10.

204. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Brüning T. Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach. Mol Nutr Food Res. janv 2011;55(1):7-31.

205. Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human biomonitoring: State of the art. Int J Hyg Environ Health. 22 mai 2007;210(3):201-28.

206. Needham LL, Calafat AM, Barr DB. Uses and issues of biomonitoring. Int J Hyg Environ Health. 22 mai 2007;210(3):229-38.

207. Barr DB, Wang RY, Needham LL. Biologic Monitoring of Exposure to Environmental Chemicals throughout the Life Stages: Requirements and Issues for Consideration for the National Children's Study. Environ Health Perspect. août 2005;113(8):1083-91.

208. Calafat AM, Longnecker MP, Koch HM, Swan SH, Hauser R, Goldman LR, et al. Optimal Exposure Biomarkers for Nonpersistent Chemicals in Environmental Epidemiology. Environ Health Perspect. juill 2015;123(7):A166-168.

209. OMS. Biomarkers in risk assessment: validity and validation. 2001.

210. Needham LL, Ozkaynak H, Whyatt RM, Barr DB, Wang RY, Naeher L, et al. Exposure assessment in the National Children's Study: introduction. Environ Health Perspect. août 2005;113(8):1076-82.

211. NORMAN, Protocol for the validation of chemical and biological monitoring methods. 2009.

212. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). 2005.

213. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Aministration, Bioanalytical Method Validation, 2001.

214. European Medicines Agency, Commitee for Medicinal Products for Human Use, Guideline on Bioanalytical Method Validation, 2015.

215. Ye X, Kuklenyik Z, Bishop AM, Needham LL, Calafat AM. Quantification of the urinary concentrations of parabens in humans by on-line solid phase extraction-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 21 nov 2006;844(1):53-9.

216. Lee S-Y, Son E, Kang J-Y, Lee H-S, Shin M-K, Nam H-S, et al. Development of a Quantitative Analytical Method for Determining the Concentration of Human Urinary Paraben by LC-MS/MS. Bull Korean Chem Soc. 2013;34(4):1131-6.

217. Nahar MS, Soliman AS, Colacino JA, Calafat AM, Battige K, Hablas A, et al. Urinary bisphenol A concentrations in girls from rural and urban Egypt: a pilot study. Environ Health Glob Access Sci Source. 2 avr 2012;11:20.

218. Jian W, Edom RW, Weng N. Important considerations for quantitation of small-molecule biomarkers using LC–MS. Bioanalysis. 1 oct 2012;4(20):2431-4.

219. Anderson DJ, Brozek EM, Cox KJ, Porucznik CA, Wilkins DG. Biomonitoring method for bisphenol A in human urine by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 15 mars 2014;0:53-61.

220. Shankland R, Lamboy B. Utilité des modèles théoriques pour la conception et l'évaluation de programmes en prévention et promotion de la santé. Prat Psychol. juin 2011;17(2):153-72.

221. World Health Organization. Promoting mental health: concepts, emerging evidence, practice [Internet]. 2005. Disponible sur: http://www.who.int/mental_health/evidence/en/promoting_mhh.pdf

222. Blois-Da Conceição S. Les fondements de la psychologie de la santé - Stéphanie. In Press. 2016. 129 p. (Fiches de psycho).

223. Delefosse MS. Perspectives critiques en psychologie de la santé. L'exemple des recherches en oncologie, Summary. Nouv Rev Psychosociologie. 20 nov 2007;(4):9-21.

224. Bruchon-Schweitzer M. Psychologie de la santé. Modèles, concepts et méthodes [Health psychology. Models, concepts and methods]. Dunod; 2002. 440 p. (Psycho Sup, Psychologie Sociale).

225. Rotter JB. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. Psychol Monogr. 1966;80(1):1-28.

226. Wallston K., Wallston B., DeVellis R. Development of the multidimensional health locus of control (MHLC) scales. 1978;(6):160-70.

227. Antonovsky A. The structure and properties of the sens of coherence scale. Soc Sci Med. 1993;(6):725-33.

228. Rosenstock IM. Why people use health services. Millbank memorial fund quarterly. 1966;44:1107-8.

229. Rosenstock IM. The health belief model and preventive health behavior. Health education monographs. 1974;2:354-86.

230. Stacy AW, Bentler PM, Flay BR. Attitudes and health behavior in diverse populations: drunk driving. Alcohol use, binge eating, marijuana use, and cigarette use. Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc. janv 1994;13(1):73-85.

231. Becker MH, Maiman LA. Sociobehavioral determinants of compliance with health and medical care recommendations. Med Care. janv 1975;13(1):10-24.

232. Becker MH, Rosenstock IM. Compliance with medical advice. Health care and human behavior. A. Steptoe and A. Matthews. 1984;135-52.

233. Janz NK, Becker MH. The Health Belief Model: a decade later. Health Educ Q. 1984;11(1):1-47.

234. Che S-R, Barrett ES, Velez M, Conn K, Heinert S, Qiu X. Using the Health Belief Model to Illustrate Factors That Influence Risk Assessment during Pregnancy and Implications for Prenatal Education about Endocrine Disruptors. Policy Futur Educ. 1 oct 2014;12(7):961-74.

235. Khoramabadi M, Dolatian M, Hajian S, Zamanian M, Taheripanah R, Sheikhan Z, et al. Effects of Education Based on Health Belief Model on Dietary Behaviors of Iranian Pregnant Women. Glob J Health Sci. 2015;8(2):46495.

236. Shahnazi H, Sabooteh S, Sharifirad G, Mirkarimi K, Hassanzadeh A. The impact of education intervention on the Health Belief Model constructs regarding anxiety of nulliparous pregnant women. J Educ Health Promot. 2015;4:27.

237. Renner B, Schupp HT, Vollmann M, Hartung F-M, Schmälzle R, Panzer M. Risk perception, risk communication and health behavior change. Z Für Gesundheitspsychologie. 2008;16(3):150-3.

238. Schmälzle R, Renner B, Schupp HT. Health Risk Perception and Risk Communication. Policy Insights Behav Brain Sci. 24 août 2017;4(2):163-9.

239. Chauvin B. La perception des risques [The risk perception]. De Boeck Superieur; 2014. 224 p.

240. Slovic P. Perception of risk. Science. 1987;236(4799):280-5.

241. Slovic P. The Perception of Risk. Earthscan Publications; 2000. 522 p.

242. Chauvin B, Hermand D. Influence des variables distales sur la perception des risques : une revue de la littérature de 1978 à 2005. Cah Int Psychol Soc. 2006/4(72):65-83.

243. Sjöberg L. Distal factors in risk perception. J Risk Res. 1 juill 2003;6(3):187-211.

244. Slovic P, Fischhoff B, Lichtenstein S. Facts and Fears: Understanding Perceived Risk. In: Societal Risk Assessment. Springer, Boston, MA; 1980. p. 181-216. (General Motors Research Laboratories).

245. Slovic P, Fischhoff B, Lichtenstein S. Characterizing Perceived Risk. Rochester, NY: Social Science Research Network; 1985. Report No.: ID 2185557.

246. Karpowicz-Lazreg C, Mullet E. Societal Risk as Seen by the French Public. Risk Anal. 1 juin 1993;13(3):253-8.

247. Bouyer M, Bagdassarian S, Chaabanne S, Mullet E. Personality Correlates of Risk Perception. Risk Anal. 1 juin 2001;21(3):457-66.

248. Hermand D, Karsenty S, Py Y, Guillet L, Chauvin B, Simeone A, et al. Risk Target: An Interactive Context Factor in Risk Perception. Risk Anal. 1 août 2003;23(4):821-8.

249. Chauvin B, Hermand D, Mullet E. Risk Perception and Personality Facets. Risk Anal. 1 févr 2007;27(1):171-85.

250. Slovic P, Finucane ML, Peters E, MacGregor DG. Risk as Analysis and Risk as Feelings: Some Thoughts about Affect, Reason, Risk, and Rationality. Risk Anal. 1 avr 2004;24(2):311-22.

251. Sjoberg L. World views, political attitudes, and risk perception. Risk: Health, Safety and Environment. 1998;9(2):137-52.

252. Weinstein ND, Lyon JE, Rothman AJ, Cuite CL. Changes in Perceived Vulnerability Following Natural Disaster. J Soc Clin Psychol. 1 sept 2000;19(3):372-95.

253. Orfali B, Joffe H. From the perception to the representation of risks: the media-mind link. Hermès. 2005;(41):121-9.

254. Tansey J, O'Riordan T. Cultural theory and risk: a review. Health, risk and society. 1999;1(1):71-90.

255. Heaman M, Gupton A, Gregory D. Factors influencing pregnant women's perceptions of risk. MCN Am J Matern Child Nurs. 3 avr 2004;29(2):111-6.

256. Gupton A, Heaman M, Cheung LW. Complicated and uncomplicated pregnancies: women's perception of risk. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN NAACOG. avr 2001;30(2):192-201.

257. Heaman MI, Gupton AL. Psychometric testing of the Perception of Pregnancy Risk Questionnaire. Res Nurs Health. oct 2009;32(5):493-503.

258. Albouy-Llaty M, Dupuis A, Grignon C, Strezlec S, Pierre F, Rabouan S, et al. Estimating drinking-water ingestion and dermal contact with water in a French population of pregnant women for emerging contaminants risk assessment: the EDDS cohort study. J Expo Sci Env Epid.

259. SPIRIT, The SPIRIT Statement [Internet]. 2013 [cité 20 août 2018]. Disponible sur: http://www.spirit-statement.org/spirit-statement/

260. Grason HA, Misra DP. Reducing Exposure to Environmental Toxicants Before Birth: Moving from Risk Perception to Risk Reduction. Public Health Rep. 2009;124(5):629-41.

261. Vogel JM. Perils of paradigm: Complexity, policy design, and the Endocrine Disruptor Screening Program. Environ Health. 8 févr 2005;4:2.

262. Hawe P, Potvin L. What is population health intervention research? Can J Public Health Rev Can Santé Publique. févr 2009;100(1):Suppl I8-14.

263. Lettre du Gynecologue. juin 2014;(390):16-21 [Internet]. [cité 15 oct 2015]. Disponible sur: http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/21660.pdf

264. Michie S, Richardson M, Johnston M, Abraham C, Francis J, Hardeman W, et al. The Behavior Change Technique Taxonomy (v1) of 93 Hierarchically Clustered Techniques: Building an International Consensus for the Reporting of Behavior Change Interventions. Ann Behav Med. 1 août 2013;46(1):81-95.

265. Bihan H, Laurent S, Sass C, Nguyen G, Huot C, Moulin JJ, et al. Association among individual deprivation, glycemic control, and diabetes complications: the EPICES score. Diabetes Care. nov 2005;28(11):2680-5.

266. Charlet Neveur M. Les actions de prévention et de promotion en santé environnementale - L'exemple de PREVED, analyse de l'action « ma maison, mon environnement santé » (Master 2 Recherche en Santé Publique). 2017.

267. Ribreau L. Ateliers d'éducation pour la santé environnementale dans le cadre de l'étude PREVED : Pregnancy, Prevention, Endocrine Disruptors (Mémoire en vue de l'obtention du diplôme d'Etat de sage-femme). 2018.

268. Rouillon S, Deshayes-Morgand C, Enjalbert L, Rabouan S, Hardouin J-B, Group DisProSE, et al. Endocrine Disruptors and Pregnancy: Knowledge, Attitudes and Prevention Behaviors of French Women. Int J Environ Res Public Health. 06 2017;14(9).

269. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Recherche interventionnelle en santé publique : quand chercheurs et acteurs de terrain travaillent ensemble. 2013;(425).

270. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, et al. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethyhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. Environ Health Perspect. juill 2011;119(7):914-20.

271. Fisher M, Arbuckle TE, Mallick R, LeBlanc A, Hauser R, Feeley M, et al. Bisphenol A and phthalate metabolite urinary concentrations: Daily and across pregnancy variability. J Expo Sci Environ Epidemiol. mai 2015;25(3):231-9.

272. Jusko TA, Shaw PA, Snijder CA, Pierik FH, Koch HM, Hauser R, et al. Reproducibility of urinary bisphenol A concentrations measured during pregnancy in the Generation R Study. J Expo Sci Environ Epidemiol. oct 2014;24(5):532-6.

273. Smith KW, Braun JM, Williams PL, Ehrlich S, Correia KF, Calafat AM, et al. Predictors and variability of urinary paraben concentrations in men and women, including before and during pregnancy. Environ Health Perspect. nov 2012;120(11):1538-43.

274. Neville MC, Morton J, Umemura S. Lactogenesis: The Transition from Pregnancy to Lactation. Pediatr Clin North Am. 1 févr 2001;48(1):35-52.

275. Braun JM, Smith KW, Williams PL, Calafat AM, Berry K, Ehrlich S, et al. Variability of urinary phthalate metabolite and bisphenol A concentrations before and during pregnancy. Environ Health Perspect. mai 2012;120(5):739-45.

276. Dewalque L, Pirard C, Vandepaer S, Charlier C. Temporal variability of urinary concentrations of phthalate metabolites, parabens and benzophenone-3 in a Belgian adult population. Environ Res. oct 2015;142:414-23.

277. Lassen TH, Frederiksen H, Jensen TK, Petersen JH, Main KM, Skakkebæk NE, et al. Temporal variability in urinary excretion of bisphenol A and seven other phenols in spot, morning, and 24-h urine samples. Environ Res. 1 oct 2013;126:164-70.

278. Biesterbos JWH, Dudzina T, Delmaar CJE, Bakker MI, Russel FGM, von Goetz N, et al. Usage patterns of personal care products: important factors for exposure assessment. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. mai 2013;55:8-17.

279. Marie C, Cabut S, Vendittelli F, Sauvant-Rochat M-P. Changes in Cosmetics Use during Pregnancy and Risk Perception by Women. Int J Environ Res Public Health. 30 mars 2016;13(4):383.

280. Zhao H, Huo W, Li J, Ma X, Xia W, Pang Z, et al. Exposure to benzophenones, parabens and triclosan among pregnant women in different trimesters. Sci Total Environ. 31 déc 2017;607-608:578-85.

281. Polinski KJ, Dabelea D, Hamman RF, Adgate JL, Calafat AM, Ye X, et al. Distribution and predictors of urinary concentrations of phthalate metabolites and phenols among pregnant women in the Healthy Start Study. Environ Res. 1 avr 2018;162:308-17.

282. Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, et al. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. Environ Health Perspect. mars 2012;120(3):464-70.

283. Agay-Shay K, Martinez D, Valvi D, Garcia-Esteban R, Basagaña X, Robinson O, et al. Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals during Pregnancy and Weight at 7 Years of Age: A Multi-pollutant Approach. Environ Health Perspect. oct 2015;123(10):1030-7.

284. Vela-Soria F, Jiménez-Díaz I, Díaz C, Pérez J, Iribarne-Durán LM, Serrano-López L, et al. Determination of endocrine-disrupting chemicals in human milk by dispersive liquid–liquid microextraction. Bioanalysis. 15 août 2016;8(17):1777-91.

285. Ito R, Takahashi E, Funamizu N. Production of slow-released nitrogen fertilizer from urine. Environ Technol. oct 2013;34(17-20):2809-15.

286. Matuszewski BK, Constanzer ML, Chavez-Eng CM. Strategies for the assessment of matrix effect in quantitative bioanalytical methods based on HPLC-MS/MS. Anal Chem. 1 juill 2003;75(13):3019-30.

287. Van Eeckhaut A, Lanckmans K, Sarre S, Smolders I, Michotte Y. Validation of bioanalytical LC-MS/MS assays: evaluation of matrix effects. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 1 août 2009;877(23):2198-207.

288. Kemperman RFJ, Horvatovich PL, Hoekman B, Reijmers TH, Muskiet FAJ, Bischoff R. Comparative Urine Analysis by Liquid Chromatography−Mass Spectrometry and Multivariate Statistics: Method Development, Evaluation, and Application to Proteinuria. J Proteome Res. 1 janv 2007;6(1):194-206.

289. Nakiwala D, Peyre H, Heude B, Bernard JY, Béranger R, Slama R, et al. In-utero exposure to phenols and phthalates and the intelligence quotient of boys at 5 years. Environ Health Glob Access Sci Source. 20 févr 2018;17(1):17.

290. Fisher M, MacPherson S, Braun JM, Hauser R, Walker M, Feeley M, et al. Paraben Concentrations in Maternal Urine and Breast Milk and Its Association with Personal Care Product Use. Environ Sci Technol. 4 avr 2017;51(7):4009-17.

291. Wu C, Huo W, Li Y, Zhang B, Wan Y, Zheng T, et al. Maternal urinary paraben levels and offspring size at birth from a Chinese birth cohort. Chemosphere. avr 2017;172:29-36.

292. Nishihama Y, Yoshinaga J, Iida A, Konishi S, Imai H, Yoneyama M, et al. Association between paraben exposure and menstrual cycle in female university students in Japan. Reprod Toxicol. 1 août 2016;63:107-13.

293. Jiménez-Díaz I, Artacho-Cordón F, Vela-Soria F, Belhassen H, Arrebola JP, Fernández MF, et al. Urinary levels of bisphenol A, benzophenones and parabens in Tunisian women: A pilot study. Sci Total Environ. 15 août 2016;562:81-8.

294. Hines EP, Mendola P, von Ehrenstein OS, Ye X, Calafat AM, Fenton SE. Concentrations of environmental phenols and parabens in milk, urine and serum of lactating North Carolina women. Reprod Toxicol Elmsford N. juill 2015;54:120-8.

295. Gavin QW, Ramage RT, Waldman JM, She J. Development of HPLC-MS/MS method for the simultaneous determination of environmental phenols in human urine. Int J Environ Anal Chem. 26 janv 2014;94(2):168-82.

296. Moos RK, Angerer J, Wittsiepe J, Wilhelm M, Brüning T, Koch HM. Rapid determination of nine parabens and seven other environmental phenols in urine samples of German children and adults. Int J Hyg Environ Health. nov 2014;217(8):845-53.

297. Philippat C, Botton J, Calafat AM, Ye X, Charles M-A, Slama R. Prenatal Exposure to Phenols and Growth in Boys. Epidemiol Camb Mass. sept 2014;25(5):625-35.

298. Asimakopoulos AG, Wang L, Thomaidis NS, Kannan K. A multi-class bioanalytical methodology for the determination of bisphenol A diglycidyl ethers, p-hydroxybenzoic acid esters, benzophenone-type ultraviolet filters, triclosan, and triclocarban in human urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr A. 10 janv 2014;1324:141-8.

299. Meeker JD, Cantonwine DE, Rivera-González LO, Ferguson KK, Mukherjee B, Calafat AM, et al. Distribution, variability, and predictors of urinary concentrations of phenols and parabens among pregnant women in Puerto Rico. Environ Sci Technol. 2 avr 2013;47(7):3439-47.

300. Shirai S, Suzuki Y, Yoshinaga J, Shiraishi H, Mizumoto Y. Urinary excretion of parabens in pregnant Japanese women. Reprod Toxicol. 1 janv 2013;35:96-101.

301. Kang S, Kim S, Park J, Kim H-J, Lee J, Choi G, et al. Urinary paraben concentrations among pregnant women and their matching newborn infants of Korea, and the association with oxidative stress biomarkers. Sci Total Environ. 1 sept 2013;461-462:214-21.

302. Frederiksen H, Nielsen JKS, Mørck TA, Hansen PW, Jensen JF, Nielsen O, et al. Urinary excretion of phthalate metabolites, phenols and parabens in rural and urban Danish mother-child pairs. Int J Hyg Environ Health. nov 2013;216(6):772-83.

303. Casas L, Fernández MF, Llop S, Guxens M, Ballester F, Olea N, et al. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. Environ Int. juill 2011;37(5):858-66.

304. Ye X, Bishop AM, Reidy JA, Needham LL, Calafat AM. Parabens as Urinary Biomarkers of Exposure in Humans. Environ Health Perspect. déc 2006;114(12):1843-6.

305. Vela-Soria F, Iribarne-Durán LM, Mustieles V, Jiménez-Díaz I, Fernández MF, Olea N. QuEChERS and ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the determination of parabens and ultraviolet filters in human milk samples. J Chromatogr A. 20 avr 2018;1546:1-9.

306. Souza ID, Melo LP, Jardim ICSF, Monteiro JCS, Nakano AMS, Queiroz MEC. Selective molecularly imprinted polymer combined with restricted access material for in-tube SPME/UHPLC-MS/MS of parabens in breast milk samples. Anal Chim Acta. 17 août 2016;932:49-59.

307. Ye X, Bishop AM, Needham LL, Calafat AM. Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for measuring parabens, triclosan, and other environmental phenols in human milk. Anal Chim Acta. 1 août 2008;622(1):150-6.

308. Zoffoli HJO, Varella CAA, do Amaral-Sobrinho NMB, Zonta E, Tolón-Becerra A. Method of median semi-variance for the analysis of left-censored data: comparison with other techniques using environmental data. Chemosphere. nov 2013;93(9):1701-9.

309. Baccarelli A, Pfeiffer R, Consonni D, Pesatori AC, Bonzini M, Patterson DG, et al. Handling of dioxin measurement data in the presence of non-detectable values: Overview of available methods and their application in the Seveso chloracne study. Chemosphere. 1 août 2005;60(7):898-906.

310. Lee J, Choi K, Park J, Moon H-B, Choi G, Lee JJ, et al. Bisphenol A distribution in serum, urine, placenta, breast milk, and umbilical cord serum in a birth panel of mother–neonate pairs. Sci Total Environ. 1 juin 2018;626:1494-501.

311. Philips EM, Jaddoe VWV, Asimakopoulos AG, Kannan K, Steegers EAP, Santos S, et al. Bisphenol and phthalate concentrations and its determinants among pregnant women in a population-based cohort in the Netherlands, 2004-5. Environ Res. févr 2018;161:562-72.

312. Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, Berat B, de Crouy-Chanel P, Zaros C, et al. Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. Environ Int. 2016;97:56-67.

313. Arbuckle TE, Davis K, Marro L, Fisher M, Legrand M, LeBlanc A, et al. Phthalate and bisphenol A exposure among pregnant women in Canada--results from the MIREC study. Environ Int. juill 2014;68:55-65.

314. Quirós-Alcalá L, Eskenazi B, Bradman A, Ye X, Calafat AM, Harley K. Determinants of urinary bisphenol A concentrations in Mexican/Mexican-American pregnant women. Environ Int. sept 2013;59:152-60.

315. Casas M, Valvi D, Luque N, Ballesteros-Gomez A, Carsin A-E, Fernandez MF, et al. Dietary and sociodemographic determinants of bisphenol A urine concentrations in pregnant women and children. Environ Int. 1 juin 2013;56:10-8.

316. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. Environ Health Perspect. juin 2011;119(6):878-85.

317. Ye X, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe VWV, Tiemeier H, et al. Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). Int J Hyg Environ Health. sept 2009;212(5):481-91.

318. Ye X, Pierik FH, Hauser R, Duty S, Angerer J, Park MM, 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. oct 2008;108(2):260-7.

319. Deceuninck Y, Bichon E, Marchand P, Boquien C-Y, Legrand A, Boscher C, et al. Determination of bisphenol A and related substitutes/analogues in human breast milk using gas chromatography-tandem mass spectrometry. Anal Bioanal Chem. 1 mars 2015;407(9):2485-97.

320. Nakao T, Akiyama E, Kakutani H, Mizuno A, Aozasa O, Akai Y, et al. Levels of Tetrabromobisphenol A, Tribromobisphenol A, Dibromobisphenol A, Monobromobisphenol A, and Bisphenol A in Japanese Breast Milk. Chem Res Toxicol. 20 avr 2015;28(4):722-8.

321. Cao X-L, Popovic S, Arbuckle TE, Fraser WD. Determination of free and total bisphenol A in human milk samples from Canadian women using a sensitive and selective GC-MS method. Food Addit Contam Part Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2015;32(1):120-5.

322. Mendonca K, Hauser R, Calafat AM, Arbuckle TE, Duty SM. Bisphenol A concentrations in maternal breast milk and infant urine. Int Arch Occup Environ Health. 1 janv 2014;87(1):13-20.

323. Samanidou VF, Frysali MA, Papadoyannis IN. Matrix Solid Phase Dispersion for the Extraction of Bisphenol-a from Human Breast Milk Prior to Hplc Analysis. J Liq Chromatogr Relat Technol. 20 janv 2014;37(2):247-58.

324. Zimmers SM, Browne EP, O'Keefe PW, Anderton DL, Kramer L, Reckhow DA, et al. Determination of free Bisphenol A (BPA) concentrations in breast milk of U.S. women using a sensitive LC/MS/MS method. Chemosphere. 1 juin 2014;104:237-43.

325. Yi B, Kim C, Yang M. Biological monitoring of bisphenol A with HLPC/FLD and LC/MS/MS assays. J Chromatogr B. 1 oct 2010;878(27):2606-10.

326. Kuruto-Niwa R, Tateoka Y, Usuki Y, Nozawa R. Measurement of bisphenol A concentrations in human colostrum. Chemosphere. 1 janv 2007;66(6):1160-4.

327. Ye X, Kuklenyik Z, Needham LL, Calafat AM. Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2 févr 2006;831(1-2):110-5.

328. Sun Y, Irie M, Kishikawa N, Wada M, Kuroda N, Nakashima K. Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. Biomed Chromatogr. 18(8):501-7.

329. Otaka H, Yasuhara A, Morita M. Determination of Bisphenol A and 4-Nonylphenol in Human Milk Using Alkaline Digestion and Cleanup by Solid-Phase Extraction. Anal Sci. 2003;19(12):1663-6.

330. Grignon C, Dupuis A, Albouy-Llaty M, Condylis M, Barrier L, Carato P, et al. Validation of a probe for assessing deconjugation of glucuronide and sulfate phase II metabolites assayed through LC-MS/MS in biological matrices. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 1 sept 2017;1061-1062:72-8.

331. Rosenstock IM, Strecher VJ, Becker MH. Social learning theory and the Health Belief Model. Health Educ Q. 1988;15(2):175-83.

332. Leplège A, Coste J. Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie : méthodes et applications. Estem; 2002. 334 p.

333. Letrilliart L, Moreau A, Dedianne MC, Le Goaziou MF. Recherche en médecine générale - S'approprier la méthode du focus group. La Revue du Praticien - Médecine générale. 15 mars 2004;18(645):382-4.

334. Vallieres E., Vallerand R. Traduction Et Validation Canadienne-Française De L'échelle De L'estime De Soi De Rosenberg [The Rosenberg's self esteem scale - French-Canadian translation and validation]. Int J Psychol. 1990;(25):305–316.

335. Célant N, Rochereau T. L'Enquête santé européenne - Enquête santé et protection sociale (EHIS-ESPS) 2014.

336. Enquête Nationale Périnatale (ENP) - Les NAISSANCES en 2010 et leur évolution depuis 2003 [Internet]. [cité 15 mai 2018]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf

337. Gauthier J, Bouchard S. Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State–Trait Anxiety Inventory de Spielberger [A French-Canadian adaptation of the revised version of Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory]. Can J Behav Sci Rev Can Sci Comport. 1993;(25):559-78.

338. Marteau T., Bekker H. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State—Trait Anxiety Inventory (STAI). Br J Clin Psychol. 1992;(31):301–306.

339. French National Authority for Health. French National Authority for Health - Improving information provision for pregnant women [Internet]. 2005 [cité 20 août 2018]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_454394/fr/comment-mieux-informer-les-femmes-enceintes

340. Stotland NE, Sutton P, Trowbridge J, Atchley DS, Conry J, Trasande L, et al. Counseling Patients on Preventing Prenatal Environmental Exposures - A Mixed-Methods Study of Obstetricians. PLOS ONE. 25 juin 2014;9(6):e98771.

341. Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, DeFrancesco MS, DeNicola N, Martin JN, et al. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. Int J Gynecol Obstet. 2015;131(3):219-25.

342. Sathyanarayana S, Focareta J, Dailey T, Buchanan S. Environmental exposures: how to counsel preconception and prenatal patients in the clinical setting. Am J Obstet Gynecol. déc 2012;207(6):463-70.

343. Habert R. Impact des facteurs environnementaux sur la reproduction masculine [Impact of environment factors on male reproduction]. La Lettre du Gynécologue. juin 2014;(390):16-21.

344. Danish Ministry of Environment. Expecting a Baby? A Practical Guide for Women Who Are Planning To Be or Are Pregnant [Internet]. [cité 20 août 2018]. Disponible sur: http://www.wecf.eu/english/articles/2012/04/broshure-expecting-a-baby.php

345. Ferrari RM, Siega-Riz AM, Evenson KR, Moos M-K, Carrier KS. A qualitative study of women's perceptions of provider advice about diet and physical activity during pregnancy. Patient Educ Couns. juin 2013;91(3):372-7.

346. Nesting [Internet]. [cité 20 août 2018]. Disponible sur: http://www.projetnesting.fr/

347. Lang C, Fisher M, Neisa A, MacKinnon L, Kuchta S, MacPherson S, et al. Personal Care Product Use in Pregnancy and the Postpartum Period: Implications for Exposure Assessment. Int J Environ Res Public Health. janv 2016;13(1).

348. Barrett ES, Sathyanarayana S, Janssen S, Redmon JB, Nguyen RHN, Kobrosly R, et al. Environmental health attitudes and behaviors: findings from a large pregnancy cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. mai 2014;176:119-25.

349. Nouvelle-Aquitaine D. Le baromètre 2015 santé-environnement [Barometer 2015 - Health and Environment] [Internet]. 2016 [cité 20 août 2018]. Disponible sur: http://www.nouvelle-aquitaine.developpement-durable.gouv.fr/le-barometre-2015-sante-environnement-a1221.html

350. Sharma S, Ashley JM, Hodgson A, Nisker J. Views of pregnant women and clinicians regarding discussion of exposure to phthalate plasticizers. Reprod Health. 2014;11:47.

351. Lane A, Goodyer CG, Rab F, Ashley JM, Sharma S, Hodgson A, et al. Pregnant Women's perceptions of exposure to brominated flame retardants. Reprod Health. 2016;13(142).

352. Jacquey A. Evaluation des connaissances des femmes en âge de procréer sur les perturbateurs endocriniens [Knowledge assessment of women of childbearing age about endocrine disruptors]. 2016.

353. Ashley JM, Hodgson A, Sharma S, Nisker J. Pregnant women's navigation of information on everyday household chemicals: phthalates as a case study. BMC Pregnancy Childbirth. 25 nov 2015;15(312).

354. Boissonnot R. Risques sanitaires et perception chez les agriculteurs utilisateurs de produits phytopharmaceutiques. Alimentation et Nutrition [Health risks and perception among farmers users of plant protection products. Food and nutrition] [Internet]. Conservatoire national des arts et metiers; 2014. Disponible sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01136658

355. Dosman DM, Adamowicz WL, Hrudey SE. Socioeconomic determinants of health- and food safety-related risk perceptions. Risk Anal Off Publ Soc Risk Anal. avr 2001;21(2):307-17.

356. Agence de la santé et des services sociaux de Lanaudière, Québec. Universalisme Proportionné [Internet]. 2011. Disponible sur: http://earlylearning.ubc.ca/media/publications/proportionate_universality_brief_fr_4pgs_-_29apr2013.pdf

357. Villes santé, Réseau Français. Universalisme proportionné : Lutte contre les inégalités sociales de santé dès la petite enfance [Internet]. 2017. Disponible sur: http://www.villes-sante.com/wp-content/uploads/brochure_PVS13_universalisme-proportionne_juin2017.pdf

358. Davidson DJ, Freudenburg WR. Gender and Environmental Risk Concerns: A Review and Analysis of Available Research. Environ Behav. 1 mai 1996;28(3):302-39.

359. World Health Organization. Rapport sur la santé dans le monde [Report on health in the world] [Internet]. 2002 [cité 20 juill 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/whr/2002/en/chapter3fr.pdf

360. Guyon L, Audet C, April N, De Koninck M. Tabagisme et grossesse. Représentations sociales chez des mères québécoises [Smoking and pregnancy. Social representations in Quebec mothers]. Drogue Santé Société. 2007;6(1):105.

361. Institute of Radioprotection and Nuclear Safety. Baromètre IRSN 2015 - La perception des risques et de la sécurité par les Français [IRSN barometer 2015 - Risk and security perception

according to French people] [Internet]. 2015 [cité 20 août 2018]. Disponible sur: http://www.irsn.fr/FR/IRSN/Publications/barometre/Documents/IRSN_Barometre_2015.pdf

362. Institute of Radioprotection and Nuclear Safety. Baromètre IRSN 2014 - La perception des risques et de la sécurité par les Français [IRSN barometer 2014 - Risk and security perception according to French people] [Internet]. 2014 [cité 20 août 2018]. Disponible sur: http://www.irsn.fr/FR/IRSN/Publications/barometre/Documents/IRSN_Barometre_2014.pdf

363. Thierauf A, Weinmann W, Auwärter V, Vennemann B, Bohnert M. A survey of warning colours of pesticides. Forensic Sci Med Pathol. déc 2010;6(4):307-13.

364. Doria MF. Bottled water versus tap water: understanding consumers' preferences. J Water Health. juin 2006;4(2):271-6.

365. Lai M-C, Chou F-S, Yang Y-J, Wang C-C, Lee M-C. Tobacco Use and Environmental Smoke Exposure among Taiwanese Pregnant Smokers and Recent Quitters: Risk Perception, Attitude, and Avoidance Behavior. Int J Environ Res Public Health. sept 2013;10(9):4104-16.

366. Abtey C. La confiance chez les femmes primipares de la grossesse au post-partum [Confidence in primiparous women from pregnancy to post-partum] [Internet]. Université de Nantes, France; 2008. Disponible sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00347470/document

367. Stahlhut RW, van Breemen RB, Gerona RR, Taylor JA, Welshons WV, vom Saal FS. Comment on « Optimal Exposure Biomarkers for Nonpersistent Chemicals in Environmental Epidemiology ». Environ Health Perspect. avr 2016;124(4):A66.

368. Calafat AM, Longnecker MP, Koch HM, Swan SH, Hauser R, Goldman LR, et al. Response to « Comment on "Optimal Exposure Biomarkers for Nonpersistent Chemicals in Environmental Epidemiology" ». Environ Health Perspect. avr 2016;124(4):A66-67.

369. 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (IATDMCT) [Internet]. 2017. Disponible sur: http://www.iatdmct2017.jp/

370. Portail santé environnement. Les acteurs et les actions de la Nouvelle-Aquitaine [Internet]. [cité 20 août 2018]. Disponible sur: http://www.santeenvironnement-nouvelleaquitaine.fr/risques-emergents/

371. David G. Risques et principe de précaution en matière médicale. Cah Cent Georges Canguilhem. 2009;(3):107-17.

372. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. Int J Nurs Stud. mai 2013;50(5):587-92.

373. Bergeron H, Castel P. Sociologie politique de la santé. 2015. (Quadrige).

374. Cambon L, Minary L, Ridde V, Alla F. A tool to analyze the transferability of health promotion interventions. BMC Public Health. 16 déc 2013;13(1):1184.

375. Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur. Critères d'évaluation des entités de recherche : le référentiel du HCERES [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.hceres.fr/content/download/25409/394989/file/R%C3%A9f%C3%A9rentiel%20AERES-Entit%C3%A9s%20de%20Recherche%20septembre%202015.pdf

ANNEXES

ANNEXE 1 : AFFICHE « MA MAISON, MON ENVIRONNEMENT SANTÉ »

ANNEXE 2 : BROCHURE DISTRIBUÉE AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ (RECTO) ET AUX FEMMES ENCEINTES PARTICIPANT À L'ÉTUDE PREVED (RECTO-VERSO)

ANNEXE 3 : ÉTUDE PREVED - QUESTIONNAIRE PSYCHOSOCIAL POSÉ PAR L'ENQUÊTEUR

ANNEXE 4 : ÉTUDE PREVED - QUESTIONNAIRE PSYCHOSOCIAL - GUIDE DE L'ENQUÊTEUR

ANNEXE 5 : ÉTUDE PREVED - PHOTO-LANGAGE EMPLOYÉ AVEC LE QUESTIONNAIRE PSYCHOSOCIAL

ANNEXE 6 : BROCHURE D'INFORMATION DESTINÉE AUX FEMMES AYANT PARTICIPÉ AUX ÉTAPES DE VALIDATION DU QUESTIONNAIRE (TRIPTYQUE)

ANNEXE 7 : ULTRASENSITIVE DETERMINATION OF BISPHENOL A AND ITS CHLORINATED DERIVATIVES IN URINE USING A HIGH-THROUGHPUT UPLC-MS/MS METHOD

ANNEXE 8: ENDOCRINE DISRUPTORS AND PREGNANCY: KNOWLEDGE, ATTITUDES AND PREVENTION BEHAVIORS OF FRENCH WOMEN

ANNEXE 9 : DETERMINANTS OF RISK PERCEPTION RELATED TO EXPOSURE TO ENDOCRINE DISRUPTORS DURING PREGNANCY: A QUALITATIVE AND QUANTITATIVE STUDY ON FRENCH WOMEN (SOUMIS)

ANNEXE 10 : PERINATAL ENVIRONMENTAL HEALTH EDUCATION INTERVENTION TO REDUCE EXPOSURE TO ENDOCRINE DISRUPTORS: STUDY PROTOCOL OF PREVED COHORT AND ASSESSMENT TOOLS (MANUSCRIT)

ANNEXE 1 : AFFICHE « MA MAISON, MON ENVIRONNEMENT SANTÉ »

MUTUALITÉ FRANÇAISE
POITOU-CHARENTES
Agir au coeur de la santé

Vous invite aux Rencontres Santé

MA MAISON, MON ENVIRONNEMENT SANTÉ !

FUTURS ET JEUNES PARENTS :
CRÉEZ UN ENVIRONNEMENT SAIN POUR TOUTE LA FAMILLE

À POITIERS | GRATUITS | SUR INSCRIPTION

INFOS & INSCRIPTIONS | 05 49 50 02 79 | ADAVID@MFPC.FR

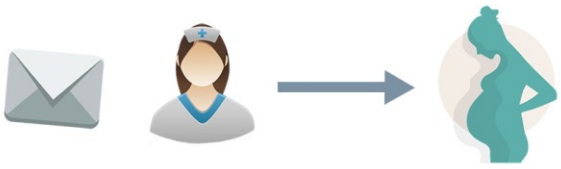
ANNEXE 2 : BROCHURE DISTRIBUÉE AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ (RECTO) ET AUX FEMMES ENCEINTES PARTICIPANT À L'ÉTUDE PREVED (RECTO-VERSO)

étude preved.
pregnancy, prevention, endocrine disruptors

Les perturbateurs endocriniens :
ce sont certaines molécules chimiques présentes
dans différents produits de notre quotidien
qui perturbent la santé via les hormones.

Objectif :
évaluer l'impact d'un programme d'éducation
pour la santé environnementale auprès des femmes enceintes.

Méthode :
invitation à participer à l'étude aux femmes enceintes
par courrier et les sage-femmes de Grand Poitiers.



Vous serez **tirée au sort** pour participer
au programme PREVED.
Il s'agit de **trois ateliers collectifs, gratuits,**
de deux heures, sur l'alimentation, les produits de soins
corporels et la qualité de l'air intérieur.

Vous bénéficierez ainsi de deux visites à votre domicile avant et après
le programme par un membre de l'équipe de recherche du CHU
de Poitiers qui vous posera des questions sur vos modes
de consommation et récupèrera un petit pot de vos urines.

Après votre accouchement, les maternités vous aideront
à prélever un peu de lait maternel.

Vous souhaitez participer à l'étude ?
Appelez le **05 49 44 49 56**
ou écrivez à **etudepreved@chu-poitiers.fr**

Merci !

RECTO

● Comment éviter les perturbateurs endocriniens ?

Pour l'alimentation, on préfère les produits de saison, le verre, l'inox...

On limite le nombre de produits de soins corporels, on privilégie les colorations végétales...

On améliore la qualité de son air, on aère et on évite les biocides (pesticides)

VERSO

ANNEXE 3 : ETUDE PREVED - QUESTIONNAIRE PSYCHOSOCIAL POSE PAR L'ENQUETEUR

Identification du patient (à remplir par l'enquêteur) :

PREVED- n° de déclaration ☐☐☐☐- n° de recrutement ☐☐☐☐

ETUDE PREVED

QUESTIONNAIRE PSYCHO-SOCIAL

POSE PAR L'ENQUETEUR

VERSION 2017-V14-1 DU 20/02/2017

Identification du patient (à remplir par l'enquêteur) :

PREVED- n° de déclaration ☐☐☐☐- n° de recrutement ☐☐☐☐

Date de remplissage : |__|__|/|__|__|/|__|__||__|__|

Identification de l'enquêteur : _____

Année de Naissance de la femme enceinte: |__|__||__|__|

Le questionnaire suivant cherche à évaluer votre perception du risque lié aux produits chimiques pour vous et pour votre enfant à naître. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse. Nous nous intéressons uniquement à votre opinion. Répondez du mieux que vous le pouvez aux différentes questions.

Ce questionnaire comporte en deux parties : la première partie concerne la perception du risque et la deuxième partie concerne la croyance en l'action.

ANXIÉTÉ AVANT QUESTIONNAIRE

1. Pour cette échelle, placez une marque verticale sur la ligne pour indiquer votre évaluation vis-à-vis de votre état d'anxiété <u>à cet instant</u> :

Peu anxieuse ⟷ Très anxieuse

2. Pour cette échelle, placez une marque verticale sur la ligne pour indiquer votre évaluation vis-à-vis de votre état d'anxiété <u>au cours de ces derniers jours</u> :

Peu anxieuse ⟷ Très anxieuse

3. Pour cette échelle, placez une marque verticale sur la ligne pour indiquer votre évaluation vis-à-vis de votre état d'anxiété <u>en général</u> :

Peu anxieuse ⟷ Très anxieuse

PARTIE A : PERCEPTION DU RISQUE ET SES DETERMINANTS

I.

A.I.1. Quelle est la personne de votre entourage avec laquelle vous arrivez le plus facilement à parler, échanger sur votre grossesse ?

A.I.1.1.	Conjoint(e)	☐A.I.1.1.
A.I.1.2.	Mère	☐A.I.1.2.
A.I.1.3.	Sœur	☐A.I.1.3.
A.I.1.4.	Amie	☐A.I.1.4.
A.I.1.5.	Autre, précisez : _____	☐A.I.1.5.

A.I.2. Vous sentez-vous plus anxieuse depuis que vous êtes enceinte :
1 = Beaucoup moins, 4 = Plus,

2 = Moins, ***5 = Beaucoup plus.***
3 = Identique, ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5

A.I.3. « Je ne crois que ce que je vois » : qu'en pensez-vous ?
1 = Pas du tout d'accord, ***3 = D'accord,***
2 = Pas d'accord, ***4 = Fortement d'accord.*** ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

A.I.4. Je vais vous donner 10 affirmations. Pour chacune d'elles, vous cocherez :
1 = Pas du tout d'accord, ***3 = D'accord,***
2 = Pas d'accord, ***4 = Fortement d'accord.***

A.I.4.1. Je pense que je suis une personne de valeur, au moins égale à n'importe qui d'autre._____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

A.I.4.2. Je pense que je possède un certain nombre de belles qualités.___ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

A.I.4.3. Tout bien considéré, j'ai tendance à me considérer comme une ratée. _____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

A.I.4.4. Je suis capable de faire les choses aussi bien que la majorité des gens._____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

A.I.4.5. J'ai peu de raisons d'être fière de moi._____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

A.I.4.6. J'ai une attitude positive vis-à-vis de moi-même._____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

A.I.4.7. Dans l'ensemble, je suis satisfaite de moi._____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

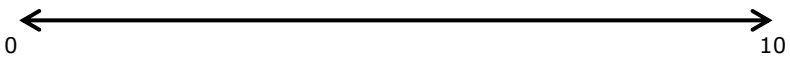
A.I.4.8. J'aimerais avoir plus de respect pour moi-même._____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

A.I.4.9. Parfois, je me sens vraiment inutile._____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

A.I.4.10. Il m'arrive de penser que je suis une bonne à rien._____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

II.

A.II.1. Pour cette échelle, placez une marque verticale sur la ligne pour indiquer votre évaluation vis-à-vis de votre état de santé en général.
A savoir :
0 = très mauvais état de santé,
10 = excellent état de santé.



A.II.2. <u>Depuis le début de votre grossesse</u>, avez-vous dû renoncer à des rendez-vous, des consultations, des examens médicaux ou des soins (par exemple : dentiste, opticien) ?
1= Jamais 1 = Rarement, 2 = Parfois, 3 = Souvent. ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
Si oui, à quel(s) rendez-vous, examens ou soin(s) avez-vous renoncé :
A.II.2.1. Les médicaments ☐ 0. Non ☐ 1. Oui
A.II.2.2. Les soins dentaires ☐ 0. Non ☐ 1. Oui
A.II.2.3. Les lunettes ou les lentilles de contact ☐ 0. Non ☐ 1. Oui
A.II.2.4. Les consultations de médecin (généraliste / spécialiste) ☐ 0. Non ☐ 1. Oui
A.II.2.5. Les autres soins (échographie, prise de sang, ...) ☐ 0. Non ☐ 1. Oui
Précisez : _____

Si oui, pour quelles raisons ?

A.II.2.6. Raison financière	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.II.2.7. Le temps	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.II.2.8. La distance	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.II.2.9. Contre-indication avec la grossesse	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.II.2.10. Convenance personnelle (volonté personnelle)	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.II.2.11. Autre, précisez : _____	☐ 0. Non	☐ 1. Oui

A.II.3. <u>Avant votre grossesse</u>, avez-vous dû renoncer à des rendez-vous, des consultations, des examens médicaux ou des soins (par exemple : dentiste, opticien) ?

1 = Jamais 1 = Rarement, 2 = Parfois, 3 = Souvent. ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

Si oui, à quel(s) soin(s) avez-vous renoncé :

A.II.3.1. Les médicaments	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.II.3.2. Les soins dentaires	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.II.3.3. Les lunettes ou les lentilles de contact	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.II.3.4. Les consultations de médecin (généraliste / spécialiste)	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.II.3.5. Les autres soins (échographie, prise de sang, ...)	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
Précisez : _____		

Si oui, pour quelles raisons ?

A.II.3.6. Raison financière	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.II.3.7. Le temps	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.II.3.8. La distance	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.II.3.9. Convenance personnelle (volonté personnelle)	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.II.3.10. Autre, précisez : _____	☐ 0. Non	☐ 1. Oui

A.II.4. Pour chacune des échelles suivantes, placez une marque verticale sur la ligne pour indiquer votre évaluation vis-à-vis des affirmations correspondantes.

J'ai déjà eu l'impression d'avoir pris des risques importants …

A.II.4.1. Dans ma vie professionnelle :

Jamais ⟷ Souvent

A.II.4.2. Dans mes pratiques sportives :

Jamais ⟷ Souvent

A.II.4.3. Dans mes pratiques sexuelles :

Jamais ⟷ Souvent

A.II.4.4. Sur la route (en tant que conducteur d'un deux-roues ou d'une voiture) :

Jamais ⟷ Souvent

A.II.4.5. Concernant l'usage de substances (tabac, alcool et autres drogues) :

Jamais ⟷ Souvent

III.

A.III.1. Comment imaginez-vous que des produits chimiques pouvant altérer votre santé puissent entrer dans votre corps ou celui de votre bébé ?

A.III.1.1. Par la peau	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.1.2. Par la respiration	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.1.3. Par l'alimentation	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.1.4. Par l'eau bue	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.1.5. Par le placenta	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.1.6. Autre, précisez : _____	☐		

A.III.2. Quelles sont, selon vous, les sources d'exposition possibles à ces produits chimiques pouvant altérer votre santé ?

- Sans prendre en compte les emballages (uniquement le contenu):

A.III.2.1. Eau de source ou eau minérale	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.2. Eau du robinet	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.3. Produits frais non traités (fruits, légumes, poissons, *via*ndes)	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.4. Gels douche, parfums, déodorants	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.5. Crèmes de jour, crèmes anti-vergetures, maquillage, vernis à ongles	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.6. Crèmes pour bébés, lotions pour bébés, lingettes, couches.	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.7. Médicaments	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.8. Produits ménagers	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.9. Produits de bricolage	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.10. Air ambiant	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.11. Mobilier	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.12. Jouets	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.13. Bougies	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.14. Encens	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.15. Parfums d'intérieur	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.16. Autre, précisez : _____	☐		

- et dans les emballages :

A.III.2.17. Bouteilles plastiques	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.18. Briques en carton	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.19. Canettes	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.20. Conserves industrielles	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.21. Barquettes sous-vide	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.22. Films plastiques	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.23. Bouteilles en verre	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.2.24. Autre, précisez : _____	☐		

A.III.3. Avez-vous déjà entendu parler de perturbateurs endocriniens : ☐ 0. Non ☐ 1. Oui

Si oui, comment ?

A.III.3.1. Internet	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.III.3.2. Télévision	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.III.3.3. Magazines	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.III.3.4. Articles de presse	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.III.3.5. Livres	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.III.3.6. Radio	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.III.3.7. Relations professionnelles	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.III.3.8. Relations personnelles	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.III.3.9. Relations amicales	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.III.3.10. Formation (scolarité, études, université, congrès…)	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.III.3.11. Professionnel de santé (médecin, sage-femme, endocrinologue…)	☐ 0. Non	☐ 1. Oui
A.III.3.12. Autre, précisez : _____	☐	

Si oui, comment avez-vous vécu les informations que vous avez reçues sur les perturbateurs endocriniens ?

A.III.3.13.

Compréhensibles ⟷ Complexes

A.III.3.14.

Pas assez scientifiques ⟷ Trop scientifiques

A.III.3.15.

Réalistes ⟷ Exagérées

A.III.3.16.

Laissant indifférente ⟷ Stressantes

A.III.3.17.

Incomplètes ⟷ Complètes

A.III.3.18 Autre, précisez : _____ ☐

Si oui, pouvez-vous en nommer ? (Cochez la molécule que la femme enceinte nomme librement).

A.III.3.19. Bisphénol A _____ ☐
A.III.3.20. Parabènes _____ ☐
A.III.3.21. Phtalates _____ ☐
A.III.3.22. Pesticides (Atrazine + DDT) _____ ☐
A.III.3.23. PCB _____ ☐
A.III.3.24. Retardateurs de flamme _____ ☐
A.III.3.25. Alkylphénol (nonylphénol) _____ ☐
A.III.3.26. Nitrates _____ ☐
A.III.3.27. Phyto œstrogènes _____ ☐
A.III.3.28. Métaux lourds (Al, As, Pb, Hg, Cd, tributylétain) _____ ☐
A.III.3.29. Phénoxyéthanol _____ ☐
A.III.3.30. Autre, précisez : _____ ☐
_____
_____
_____

A.III.4. Comment définiriez-vous un perturbateur endocrinien ?

A.III.4.1. Une molécule hormonale	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.4.2. Une molécule chimique	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.4.3. Une molécule produite par le corps	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.4.4. Une molécule qui altère le fonctionnement du corps	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.4.5. Une bactérie	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.4.6. Un médicament	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP
A.III.4.7. Une molécule naturelle	☐ 0. Non	☐ 1. Oui	☐ 2. NSP

A.III.4.8. Autre, précisez : _____ ☐

A.III.5. Quelle est la personne de votre entourage avec laquelle vous avez eu l'occasion de parler, échanger sur les perturbateurs endocriniens ?

A.III.5.1.	Conjoint(e)	☐A.III.5.1.
A.III.5.2.	Mère	☐A.III.5.2.
A.III.5.3.	Sœur	☐A.III.5.3.
A.III.5.4.	Amie	☐A.III.5.4.
A.III.5.5.	Autre, précisez : _____	☐A.III.5.5.

Définition des perturbateurs endocriniens :
produits chimiques disséminés dans l'environnement possédant la capacité de perturber les hormones de l'organisme.

A.III.6. Selon vous, quelles sont vos connaissances sur les perturbateurs endocriniens ? Sur cette échelle, placez une marque verticale sur la ligne pour indiquer votre évaluation.

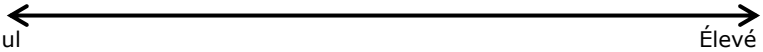
Aucune connaissance — Bonnes connaissances

A.III.7.1. Pour cette affirmation, vous cocherez :
1 = Nul, 2 = Léger, 3 = Elevé.

De façon générale, le risque des perturbateurs endocriniens pour la santé d'une femme enceinte est : ☐1. Nul ☐2. Léger ☐3. Élevé

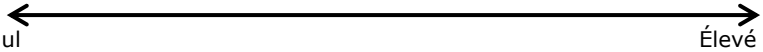
De façon générale, comment évaluez-vous le risque lié à une exposition à des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse :

A.III.7.2. Pour un nouveau-né :



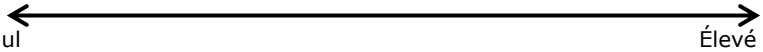
Nul — Élevé

A.III.7.3. Pour un adolescent :



Nul — Élevé

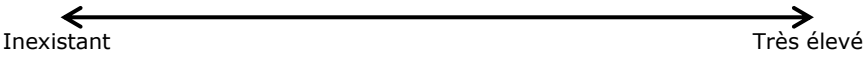
A.III.7.4. Pour un adulte :



Nul — Élevé

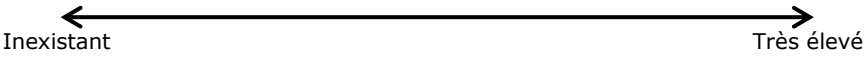
A.III.8. Pour chacune des échelles suivantes, placez une marque verticale sur la ligne pour indiquer votre évaluation vis-à-vis du risque correspondant.

A.III.8.1 Le risque des perturbateurs endocriniens **pour ma santé** est …

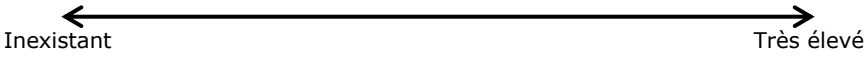


Le risque des perturbateurs endocriniens pour mon enfant …

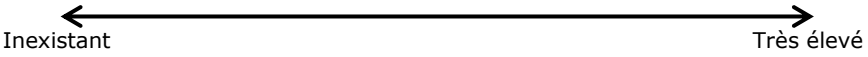
A.III.8.2. … de naître prématurément est :



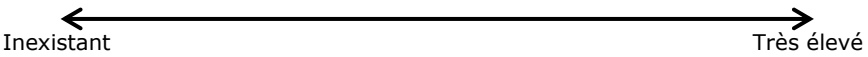
A.III.8.3. … d'avoir une anomalie congénitale, une malformation est :



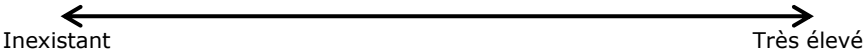
A.III.8.4. … d'avoir un petit poids à la naissance est :



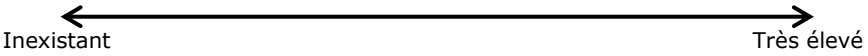
A.III.8.5. … d'être en surpoids à l'adolescence est :



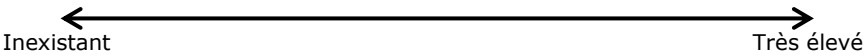
A.III.8.6. … de souffrir d'asthme est :



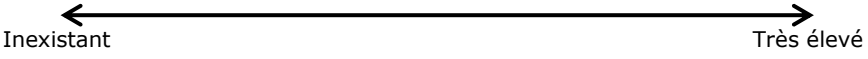
A.III.8.7. … de développer une allergie est :



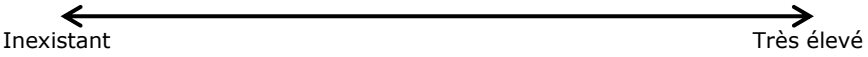
A.III.8.8. … de souffrir d'un déficit immunitaire est :



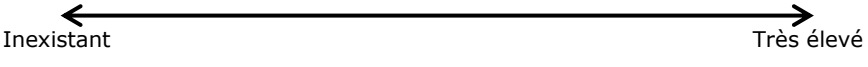
A.III.8.9. … d'avoir une puberté précoce ou tardive est :



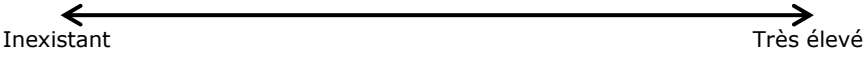
A.III.8.10. … d'avoir des difficultés à avoir des enfants à l'âge adulte est :



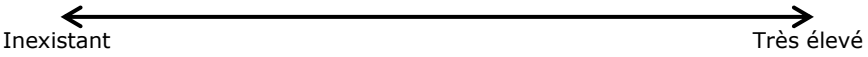
A.III.8.11. … de souffrir d'autisme est :



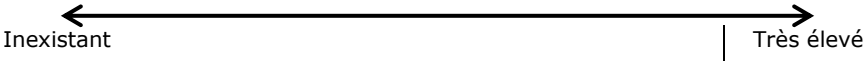
A.III.8.12. … de souffrir d'autres troubles du comportement est :



A.III.8.13. … de souffrir de troubles du développement moteur est :



A.III.8.14. … d'avoir un cancer à l'âge adulte est :

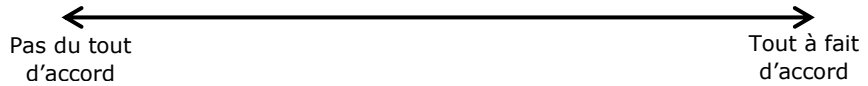


A.III.9. Supposons qu'on vous assure à l'âge de 20 ans d'avoir une vie sans aucun problème de santé. En contrepartie, vous aurez une durée de vie plus courte. Acceptez-vous ce pacte ? ☐ 0. Non ☐ 1. Oui

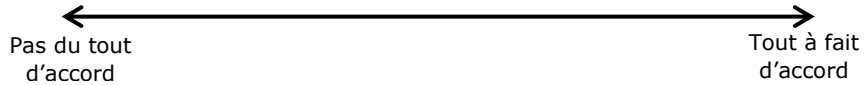
Si vous acceptez ce pacte, combien d'années seriez-vous prête à sacrifier par rapport à votre espérance de vie (85 ans pour les femmes) ? |__|__| année(s)

A.III.10. Quelles sont vos attentes pour un enfant en bonne santé ? Pour chacune des échelles suivantes, placez une marque verticale sur la ligne pour indiquer votre évaluation.

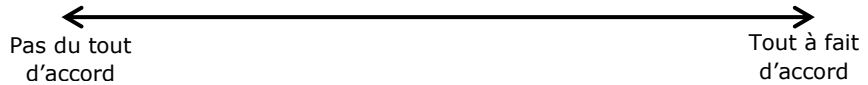
A.III.10.1. Un enfant en bonne santé a un poids normal à la naissance.



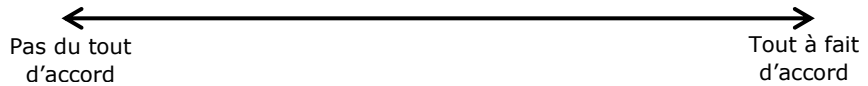
A.III.10.2. Un enfant en bonne santé est né à terme.



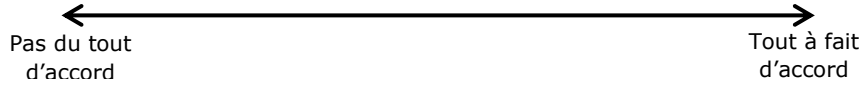
A.III.10.3. Un enfant en bonne santé aura, plus tard, un QI ou une intelligence normale.



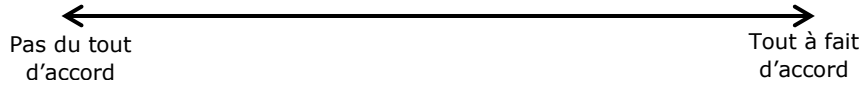
A.III.10.4. Un enfant en bonne santé sera capable, plus tard, d'avoir des enfants (être fertile).



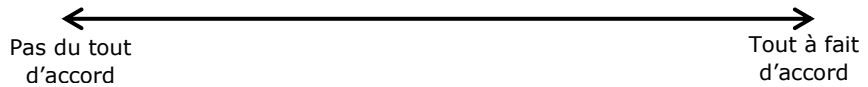
A.III.10.5. Un enfant en bonne santé entrera, plus tard, dans le stade pubertaire en temps et en heure (pas trop tôt, pas trop tard).



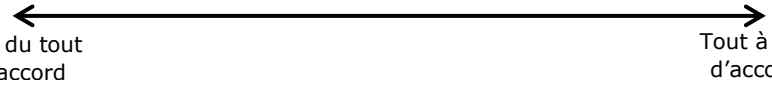
A.III.10.6. Un enfant en bonne santé ne sera pas en surpoids ou obèse à l'adolescence.



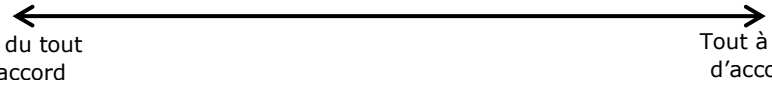
A.III.10.7. Un enfant en bonne santé ne souffrira pas d'asthme plus tard.



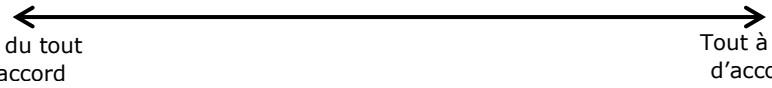
A.III.10.8. Un enfant en bonne santé ne souffrira pas de troubles du comportement (comme des troubles de l'attention) plus tard.



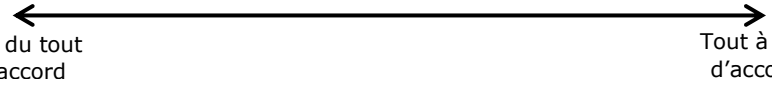
A.III.10.9. Un enfant en bonne santé jouera comme les autres enfants.



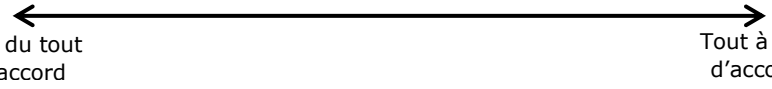
A.III.10.10. Un enfant en bonne santé ne tombera pas souvent malade.



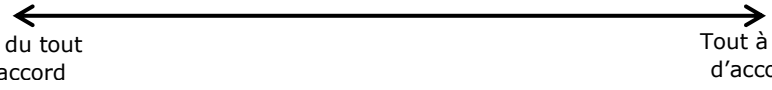
A.III.10.11. Un enfant en bonne santé sera capable de se faire des amis et de s'intégrer.



A.III.10.12. Un enfant en bonne santé sera capable de réussir sa vie professionnelle.

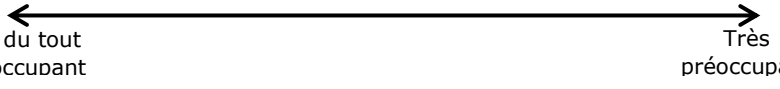


A.III.10.13. Un enfant en bonne santé sera capable de réussir sa vie sentimentale.

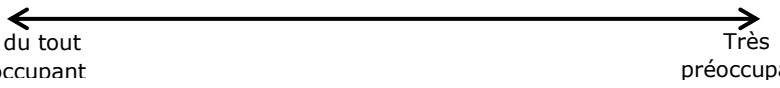


A.III.11. Quels sont, pour vous, les évènements liés à cette grossesse qui vous préoccupent au quotidien ? Pour chacune des échelles suivantes, placez une marque verticale sur la ligne selon votre niveau de préoccupation.

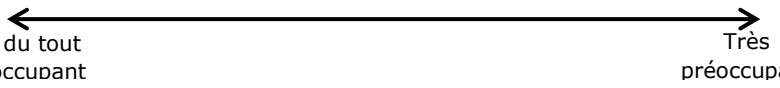
A.III.11.1. Les maux de la grossesse (nausées, régurgitations acides, varices, mal de dos, prise de poids, constipation, vomissements, vergetures, hémorroïdes, troubles du sommeil, problèmes urinaires)



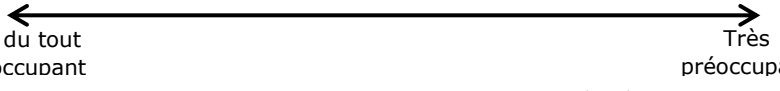
A.III.11.2. Les conséquences pour l'enfant d'une consommation de toxiques (tabac, alcool, cannabis, autre)



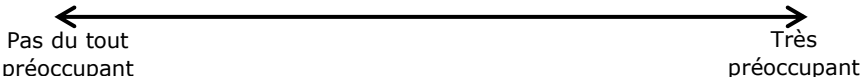
A.III.11.3. Les maladies infectieuses (toxoplasmose, rubéole, listériose, sida, hépatite B)



A.III.11.4. Les maladies génétiques



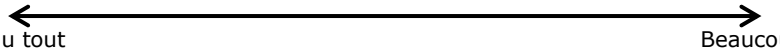
A.III.11.5. Les maladies de l'enfant liées aux produits chimiques



PARTIE B : CROYANCE EN ACTION

I.

B.I.1. Pensez-vous pouvoir éviter à votre échelle les produits chimiques pouvant perturber votre santé ?



Comment pensez-vous pouvoir agir ? (Cochez ce que la femme enceinte nomme librement).

B.I.1.1. Je ne sais pas ☐

Choix des produits :

B.I.1.2. Consommer des **aliments** frais non transformés ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.3. Consommer des aliments issus de l'agriculture biologique ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.4. Consommer des aliments issus de son potager ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.5. Réduire sa consommation d'aliments issus de conserves ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.6. Réduire sa consommation d'aliments issus de canettes ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.7. Réduire sa consommation d'aliments industriels ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.8. Eviter les additifs alimentaires : aspartame (sodas « light »), colorants et conservateurs ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.9. Eviter de consommer des aliments ayant été surgelés ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.10. Eviter les aliments contenant des OGM ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.11. Réduire sa consommation de *via*nde ou de poisson ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention

B.I.1.12. Eviter d'utiliser des **produits d'entretien** ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.13. Préférer les produits d'entretien sans javel ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.14. Préférer les produits d'entretien « faits maison » ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.15. Préférer les produits d'entretien avec le label « bio » ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.16. Préférer les produits d'entretien écologiques ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.17. Préférer les produits d'entretien naturels (ex : vinaigre blanc) ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.18. Préférer les produits d'entretien sans odeur/parfums ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.19. Réduire l'utilisation de produits d'entretien chimiques ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention

B.I.1.20. Réduire/arrêter sa consommation de **cosmétiques** ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.21. Eviter les produits cosmétiques parfumés ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.22. Préférer les cosmétiques « faits maison » ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.23. Préférer les cosmétiques biologiques ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.24. Préférer les cométiques naturels ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.25. Préférer les cosmétiques « pour femmes enceintes » ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.26. Préférer les cosmétiques/produits d'hygiène corporelle sans parabènes ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.27. Préférer les cosmétiques/produits d'hygiène corporelle sans savons ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention

B.I.1.28. Réduire/arrêter sa consommation de **médicaments** ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention

B.I.1.29. Préférer les **lessives** « faites maison » ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.30. Préférer les lessives « pour enfants » ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.31. Préférer les lessives hypoallergéniques ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention

B.I.1.32. Eviter de consommer de l'**eau** du robinet ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.33. Consommer de l'eau du robinet filtrée ou stérilisée ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.34. Préférer l'eau du robinet ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention

B.I.1.35. Eviter de consommer de l'eau en bouteille/minérale ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.36. Préférer l'eau en bouteille/minérale ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention

B.I.1.37. Préférer les **peintures** à l'eau/non toxiques pour les travaux ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.38. Eviter les meubles en contreplaqué ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention

B.I.1.39. Préférer les produits « locaux » (producteurs locaux, marchés…) ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.40. Préférer l'achat de cosmétiques/produits d'hygiène corporelle en pharmacie et parapharmacie ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.41. Vérifier l'étiquetage des produits cosmétiques, des aliments, des boissons transformées et/ou des médicaments ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention

B.I.1.42. Eviter d'utiliser des sprays et des aérosols ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.43. Eviter d'utiliser des **parfums d'intérieur** ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.44. Eviter d'utiliser des bougies parfumées ou de l'encens ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.45. Eviter d'utiliser des huiles essentielles ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention

B.I.1.46. Préférer tous les produits ayant un label (type écolabel) ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.47. Préférer le « liniment » pour les enfants ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.48. Utiliser des couches biologiques ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.49. Eviter les produits contenant des bisphénols ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.50. Eviter les lingettes pour les enfants ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.51. Eviter les peluches synthétiques ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention

B.I.1.52. Autre, précisez : _____ ☐
_____
_____

Choix des contenants :

B.I.1.53. Consigne de verres ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.54. Biberons fabriqués en verre (en pharmacie) ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.55. Utiliser des contenants en verre (bocaux, bouteilles) ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.56. Utiliser des contenants en plastique sans perturbateur endocrinien ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.57. Réduire l'utilisation de plats en plastique ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.58. Ne pas réchauffer les aliments dans des contenants en plastique ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.59. Réduire l'utilisation de papier aluminium ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.60. Autre, précisez : _____ ☐
_____
_____

Choix du mode de préparation de l'alimentation :

B.I.1.61. Préparation « maison » ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.62. Préparation par le traiteur ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.63. Préparation industrielle ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.64. Laver ou peler les fruits et légumes ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.65. Bien faire cuire les aliments ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.66. Ne pas utiliser de papier aluminium ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.67. Autre, précisez : _____ ☐
_____
_____

Mode de vie :

B.I.1.68. Avoir une bonne hygiène de vie ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.69. Opter pour une alimentation équilibrée ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.70. Faire du sport, marcher régulièrement ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.71. Nettoyer régulièrement son frigo ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.72. Laver les vêtements avant de les porter pour la première fois ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention

B.I.1.73. Ne pas inhaler les produits d'entretien ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.74. Eviter l'exposition aux peintures et aux produits pour les travaux/le bricolage ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.75. Se protéger lors de l'utilisation de produits chimiques/ménagers (gants, masque…) ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.76. Se protéger contre les produits chimiques au travail (type CMR, chimiothérapies anticancéreuses) ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.77. Ne pas utiliser de pesticides/d'engrais dans son jardin ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.78. Porter des gants lorsque l'on jardine ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.79. Avoir une bonne hygiène des mains ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.80. Mettre les produits dangereux hors de la portée des enfants ☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention

B.I.1.81. Eviter de se maquiller	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.82. Eviter de se colorer les cheveux	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.83. Eviter le vernis à ongles	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.84. Ne pas fumer	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.85. Ne pas consommer d'alcool	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.86. Ne pas consommer de drogues	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.87. Eviter l'automédication	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.88. Préférer l'homéopathie	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.89. Préférer l'acupuncture	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.90. Allaiter son enfant	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.91. Faire attention à l'origine des produits que l'on achète	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.92. S'informer, lire, se renseigner sur les sources d'exposition	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.93. Faire attention aux recommandations (qualité de l'eau …)	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.94. Vivre à la campagne	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.95. Elever ses propres animaux	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.96. Eviter les endroits pollués/vivre dans un environnement non pollué (usines …)	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.97. Eviter de se promener près des champs lorsqu'ils sont traités	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.98. Eviter les atmosphères poussiéreuses	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.99. Aérer son habitat	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.100. Nettoyer les bouches d'aération dans son habitat	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.101. Préférer le tri sélectif, recycler, ramasser ses déchets	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.102. Récupérer l'eau de pluie	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.103. Réduire l'utilisation de son véhicule	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.104. Limiter l'exposition aux ondes (téléphones, wi-fi)	☐ 1. Idée ☐ 2. Fait ☐ 3. Intention
B.I.1.105. Autre, précisez : _____ _____ _____	☐
B.I.2. Conservez-vous vos habitudes alimentaires en dehors de chez vous ? C'est-à-dire : temps consacré à la cuisine, types d'aliments consommés, types de contenants et d'emballages.	☐ 0. Non ☐1. Oui
Si non, pourquoi ? Plusieurs réponses sont possibles.	
B.I.2.1. Le coût	☐
B.I.2.2. Le temps	☐
B.I.2.3. La distance	☐
B.I.2.4. Pas pratique	☐
B.I.2.5. Impossible	☐
B.I.2.6. Autre, précisez : _____	☐
B.I.3. Comptez-vous suivre des cours collectifs de préparation à la naissance ?	☐ 0. Non ☐ 1. Oui
Si non, pourquoi ? Plusieurs réponses sont possibles.	
B.I.3.1. Le temps	☐
B.I.3.2. L'accessibilité, la distance	☐
B.I.3.3. Le coût pour s'y rendre	☐
B.I.3.4. Aucun intérêt	☐
B.I.3.5. Prise de cours individuels	☐
B.I.3.6. Il s'agit d'une deuxième (ou plus) grossesse	☐
B.I.3.7. Autre, précisez : _____	☐
Si oui, pourquoi ? Plusieurs réponses sont possibles.	
B.I.3.8. Pour penser au bébé	☐
B.I.3.9. Soutien des femmes enceintes	☐
B.I.3.10. Diminution du stress / Se détendre	☐
B.I.3.11. Obtenir des informations sur l'accouchement	☐
B.I.3.12. Obtenir des informations sur le suivi de la grossesse	☐
B.I.3.13. Obtenir des informations sur les risques liés à la grossesse	☐
B.I.3.14. Obtenir des informations sur l'allaitement	

B.I.3.15. Obtenir des informations sur la rééducation périnéale ☐
B.I.3.16. Pour intégrer le papa ☐
B.I.3.17. Autre, précisez : _____ ☐
☐

B.I.4. Pour ces 13 affirmations, vous me direz :
1. Pas du tout d'accord, 3. D'accord
2. Pas d'accord, 4. Tout à fait d'accord,

B.I.4.1. Si je tombe malade, j'ai la force de retrouver une bonne santé. _____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

B.I.4.2. Quoique je fasse, si je dois tomber malade je tomberai malade. _____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

B.I.4.3. Avoir des contacts réguliers avec mon médecin est la meilleure manière pour moi d'éviter la maladie. _____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

B.I.4.4. Chaque fois que je ne me sens pas bien, je devrais consulter un professionnel de la santé. _____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

B.I.4.5. Je suis directement responsable de ma santé. _____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

B.I.4.6. Quels que soient mes problèmes de santé, c'est de ma faute. _____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

B.I.4.7. Les professionnels de la santé maîtrisent ma santé. _____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

B.I.4.8. Mon bien-être physique dépend de la manière dont je prends soin de moi. _____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

B.I.4.9. Quand je tombe malade, je sais que c'est parce que je n'ai pas correctement pris soin de moi. _____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

B.I.4.10. Quoique je fasse, je tomberai probablement malade. _____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

B.I.4.11. Je tomberai malade s'il doit en être ainsi. _____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

B.I.4.12. Je peux globalement rester en bonne santé en prenant bien soin de moi. _____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

B.I.4.13. En ce qui concerne ma santé, je ne peux faire que ce que les professionnels de la santé me recommandent de faire. _____ ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

II.

B.II.1. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond à votre réponse : Pendant votre grossesse,…

B.II.1.1. Avez-vous le sentiment que ce qui se passe autour de vous ne vous concerne pas ?

1 2 3 4 5 6 7
Très souvent Très rarement

B.II.1.2. Vous est-il arrivé d'être surpris par le comportement de personnes que vous pensiez pourtant bien connaître ?

1 2 3 4 5 6 7
Très souvent Très rarement

B.II.1.3. Est-il déjà arrivé que les gens sur lesquels vous comptiez vous aient déçu ?

1	2	3	4	5	6	7
Très souvent						Très rarement

B.II.1.4. Jusqu'ici, votre vie a été orientée vers des objectifs ou des buts :

1	2	3	4	5	6	7
Pas très clairs						Très clairs

B.II.1.5. Avez-vous le sentiment d'être traité de façon injuste ?

1	2	3	4	5	6	7
Très souvent						Très rarement

B.II.1.6. Avez-vous le sentiment d'être dans une situation inhabituelle et de ne pas savoir quoi faire ?

1	2	3	4	5	6	7
Très souvent						Très rarement

B.II.1.7. Faire ce que vous faites chaque jour est une source de :

1	2	3	4	5	6	7
Déplaisir, ennui						Grand plaisir, satisfaction

B.II.1.8. Cela vous arrive-t-il d'avoir des sentiments et des idées assez confus et embrouillés ?

1	2	3	4	5	6	7
Très souvent						Très rarement

B.II.1.9. Vous arrive-t-il d'éprouver des sentiments que vous préféreriez ne pas ressentir ?

1	2	3	4	5	6	7
Très souvent						Très rarement

B.II.1.10. Beaucoup de personnes, même celles qui ont du caractère, se sentent parfois impuissantes dans certaines situations. Avez-vous déjà ressenti cela ?

1	2	3	4	5	6	7
Très souvent						Très rarement

B.II.1.11. Quand quelque chose vous arrive, vous avez tendance à :

1	2	3	4	5	6	7
Surestimer son importance						Evaluer correctement son importance

B.II.1.12. Vous arrive-t-il de penser que les choses que vous faites quotidiennement n'ont pas beaucoup de sens, pas beaucoup d'intérêt?

1	2	3	4	5	6	7

Très souvent Très rarement

B.II.1.13. A quelle fréquence vous arrive-t-il d'avoir des sentiments que vous n'êtes pas sûr de pouvoir maîtriser?

1 2 3 4 5 6 7

Très souvent Très rarement

B.II.2. Selon vous, dans votre vie quotidienne, quels sont les efforts à fournir pour éviter les produits chimiques ? Placez une marque verticale sur la ligne pour indiquer votre évaluation.

B.II.2.1. Au niveau financier :

Aucun effort ⟷ Énormément d'efforts

B.II.2.2. Etes-vous prête à faire ces efforts financiers ? ☐ 0. Non ☐ 1. Oui

B.II.2.3. En terme de temps :

Aucun effort ⟷ Énormément d'efforts

B.II.2.4. Etes-vous prête à faire ces efforts en termes de temps ? ☐ 0. Non ☐ 1. Oui

B.II.2.5. En terme de confort :

Aucun effort ⟷ Énormément d'efforts

B.II.2.6. Etes-vous prête à faire ces efforts en termes de confort ? ☐ 0. Non ☐ 1. Oui

B.II.3. Combien de temps la personne qui s'occupe du repas passe-t-elle à cuisiner par jour ? |__|__|__| minutes

B.II.4. Fabriquez-vous vous-même vos produits de consommation comme le savon ou les aliments (pain, yaourts) ? ☐ 0. Non ☐ 1. Oui

Si oui, lesquels (cochez ce que la femme enceinte nomme librement) ?

B.II.4.1. yaourts ☐
B.II.4.2. pain, brioche ☐
B.II.4.3. conserves en bocaux ☐
B.II.4.4. cosmétiques (crèmes, shampoing) ☐
B.II.4.5. desserts ☐
B.II.4.6. produits d'entretien ménager ☐
B.II.4.7. plats ☐
B.II.4.8. soupes ☐
B.II.4.9. légumes (potager) ☐
B.II.4.10. pâtes (feuilletée, brisée, sablée …) ☐
B.II.4.11. petits pots pour bébés ☐
B.II.4.12. Autre, précisez : _____ ☐
_____

B.II.5. Si vous ne le faites pas déjà, seriez-vous prête à acheter des produits issus de l'agriculture biologique ? ☐ 0. Non ☐ 1. Oui ☐ 2. Fait

Si non, pourquoi ? Plusieurs réponses sont possibles.

B.II.5.1. Coût des produits ☐
B.II.5.2. Ne croit pas au « bio » ☐
B.II.5.3. N'a pas l'habitude du « bio » ☐
B.II.5.4. Possède un potager ☐
B.II.5.5. Faible diversité des produits proposés ☐
B.II.5.6. Goût des produits ☐
B.II.5.7. Autre, précisez : _____ ☐

B.II.6. Exprimez votre degré d'accord ou de désaccord avec les affirmations suivantes, à savoir :

1 = Pas du tout d'accord, ***3 = D'accord,***
2 = Pas d'accord, ***4 = Fortement d'accord.***

B.II.6.1. Mes habitudes sont importantes pour moi. ☐1 ☐2 ☐3 ☐4
B.II.6.2. Je suis prête à changer mes habitudes pour éviter mon exposition. ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

ANXIÉTÉ SITUATIONNELLE APRES QUESTIONNAIRE

1. Pour cette échelle, placez une marque verticale sur la ligne pour indiquer votre évaluation vis-à-vis de votre état d'anxiété <u>à cet instant</u> :

Peu anxieuse Très anxieuse

ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE PSYCHOSOCIAL - GUIDE DE L'ENQUETEUR

ETUDE PREVED

QUESTIONNAIRE PSYCHO-SOCIAL

GUIDE DE L'ENQUETEUR

VERSION 2017-V01-2 DU 20/02/2017

Introduction :

Ce guide a pour objectif de permettre à l'enquêteur d'administrer le questionnaire psycho-social associé à l'étude PREVED dans les meilleures conditions à la femme enceinte interrogée.

Modalités d'administration du questionnaire :

L'administration du questionnaire prend la forme d'un entretien entre l'enquêteur et la femme enceinte interrogée. Elle est prévue pour durer environ 45 minutes.

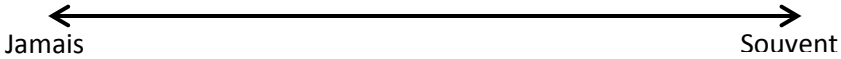
Le questionnaire est ainsi hétéro-administré. Certains items doivent cependant être auto-administrés ; la femme devra lire alors les propositions de réponse dans sa tête et répondre elle-même sur le formulaire. Les items concernés seront précisés dans le présent guide de l'enquêteur.

Le questionnaire psycho-social est conçu pour prendre en compte le plus possible les perceptions et représentations des femmes enceintes interrogées. C'est pourquoi il convient de donner uniquement les explications nécessaires à la bonne compréhension des questions lors de leur lecture.

Certains items requièrent l'utilisation d'un photo-langage (en annexe). Le photo-langage est présenté à la femme enceinte interrogée à la lecture de la question. Les items concernés seront précisés dans le présent guide de l'enquêteur.

Items avec réponse par une échelle visuelle analogique :

Si une question présente une EVA, du type:



Alors la femme enceinte devra répondre elle-même, en plaçant une marque verticale sur l'échelle, après lecture de la consigne et de la question par l'enquêteur.

Items avec réponse à choix multiple, de type Likert :

Si une question demande une réponse du type :

1 = Jamais, 2 = Rarement, 3 = Parfois, 4 = Souvent.

Ou ***1 = Beaucoup moins, 2 = Moins, 3 = Identique, 4 = Plus, 5 = Beaucoup plus.***

Ou ***1 = Nul, 2 = Léger, 3 = Elevé.***

Ou ***1 = Pas du tout d'accord, 2 = Pas d'accord, 3 = D'accord, 4 = Fortement d'accord.***

Alors la femme enceinte répondra oralement soit par « jamais », « rarement », « parfois » ou « souvent » (dans le cas du premier exemple); l'enquêteur cochera la réponse sur le formulaire.

NB : la distribution à la femme enceinte interrogée de petites vignettes comportant chacune la réponse « jamais », « rarement », « parfois » et « souvent » (dans le cas du premier exemple) facilite la réponse par cette dernière.

Questions dépendantes les unes des autres :

Attention, certaines questions commencent par « Si oui, … ». Il convient de ne poser ces questions que si une réponse différente de « non » ou « jamais » a été donnée à la question précédente.

De même, quand une question commence par « Si non, … », ne la poser que si la réponse « non » a été donnée à la question précédente.

Détail des questions :

Question A.I.4. :

Cette question est AUTO-ADMINISTREE.

L'utilisation d'un cache masquant les autres questions de la page est requise.

Questions A.III.1. à A.III.5. :

Ne pas donner la définition des perturbateurs endocriniens, ni expliquer avec ses propres mots ce que peut-être un perturbateur endocrinien, car ces questions concernent les connaissances de la femme enceinte sur le sujet. Donner une définition avant est donc susceptible de biaiser les réponses à ces questions.

Si la femme enceinte demande ce qu'est un perturbateur endocrinien, lui répondre simplement : « Je vous en dis plus après ces quelques questions ».

Question A.III.2. :

L'utilisation du PHOTO-LANGAGE correspondant est requise.

Question A.III.3. : Si oui, pouvez-vous en nommer ? (Cochez la molécule que la femme enceinte nomme librement).

L'enquêteur lit la consigne et ne coche que les réponses que la femme enceinte nomme librement, par elle-même. Si la femme enceinte interrogée ne donne aucune réponse (ou dit ne pas savoir), ne rien cocher et passer à la question suivante.

Après la question A.III.5. :

Lire la définition des perturbateurs endocriniens. Il est important de ne pas donner la définition avant ce stade de l'entretien, car les questions qui précèdent cette définition concernent les connaissances de la femme enceinte sur le sujet. Donner cette définition avant est donc susceptible de biaiser les réponses à ces questions.

Question A.III.8. :

Insister sur le fait que la question concerne cette grossesse en particulier.

Question A.III.10. :

L'utilisation du PHOTO-LANGAGE correspondant est requise.

Question A.III.11. :

L'utilisation du PHOTO-LANGAGE correspondant est requise.

Il est important que la femme enceinte donne son avis personnel (= « pour VOUS ») sur cette grossesse en particulier. Aussi, il paraît normal qu'elle ne soit pas préoccupée par les maladies infectieuses si elle connaît déjà son statut sérologique vis-à-vis de la toxoplasmose par exemple (il ne s'agit pas d'un biais dans ce cas). De même, si elle ne fume pas, son niveau de préoccupation par le tabac pourra en être affecté. Ne surtout pas influencer la femme enceinte et lui rappeler que seul son avis compte pour ces items.

Ne pas illustrer la question avec un cas général du type : « si je vous tend un verre d'alcool … »

Question B.I.1. : Comment pensez-vous pouvoir agir ? (Cochez ce que la femme enceinte nomme librement).

L'enquêteur lit la consigne et ne coche que les réponses que la femme enceinte nomme librement, par elle-même.

A chaque fois que la femme enceinte donne une réponse, cocher la case « Idée » correspondante et lui demander si elle le fait déjà. Si oui, cocher aussi la case « Fait », si non lui demander si elle a l'intention de le faire. Si oui, cocher la case « Intention » ; si non, ne pas cocher cette case. Puis attendre la réponse suivante et utiliser les relances **en gras** si besoin.

Si la femme enceinte interrogée ne donne aucune réponse (ou dit ne pas savoir), cette question prévoit 4 types de relances qui sont :

« par rapport au choix de vos produits ? »

« par rapport aux contenant des produits ? »

« par rapport au choix du mode de préparation de vos aliments ? »

« par rapport à votre mode de vie ? »

Si au terme des relances la femme enceinte interrogée ne donne toujours aucune réponse (ou dit ne pas savoir), cocher la réponse B.I.1.1. « je ne sais pas » et passer à la question suivante.

Quand la femme enceinte n'a plus d'idées de réponses après les relances, passer à la question suivante.

NB :

- de nombreuses réponses ont été envisagées pour cette question. Les réponses potentielles ont été regroupées par type et séparées par un saut de ligne le cas échéant pour en faciliter la lecture ;

- produits d'entretien = produits ménagers = produits de nettoyage ;

- cosmétiques : inclut les crèmes, lotions, laits, baumes, maquillage (fards, rouge à lèvres, vernis à ongles, colorations pour cheveux ;

- produits d'hygiène corporelle : inclut les gels douches, shampooings, laits pour la douche, déodorants, parfums.

Question B.I.2. :

Il est possible de donner des exemples pour illustrer la question.

Si la femme enceinte parle de « difficultés d'adaptation », lui faire préciser pourquoi : il est probable qu'elle réponde « c'est impossible » ou « c'est pas pratique ».

Question B.II.1. :

Cette question est AUTO-ADMINISTREE.

La femme enceinte doit alors entourer le chiffre correspondant à sa réponse, pour chaque item de la question.

Question B.II.4. : Si oui, lesquels (cochez ce que la femme enceinte nomme librement) ?

L'enquêteur lit la consigne et ne coche que les réponses que la femme enceinte nomme librement, par elle-même. Si la femme enceinte interrogée ne donne aucune réponse (ou dit ne pas savoir), ne rien cocher et passer à la question suivante.

ANNEXE 5 : PHOTO-LANGAGE EMPLOYÉ AVEC LE QUESTIONNAIRE PSYCHOSOCIAL

PARTIE A III

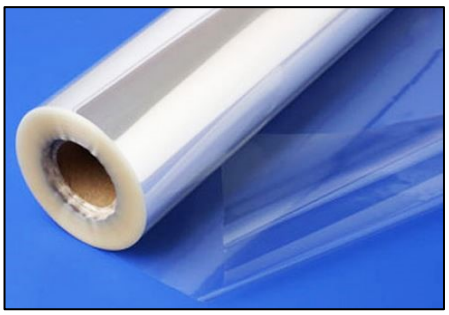
PARTIE A.III.2. Quelles sont, selon vous, les sources d'exposition possibles à ces produits chimiques pouvant altérer votre santé ?

- Sans prendre en compte les emballages (uniquement le contenu):

.

PARTIE A III

- Et dans les emballages :



PARTIE A III 10. Quelles sont vos attentes pour un enfant en bonne santé ? Pour chacune des échelles suivantes, placez une marque verticale sur la ligne pour indiquer votre évaluation.

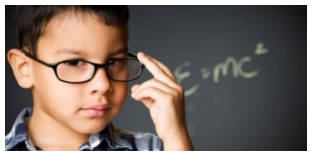
10.1. Un enfant en bonne santé a un poids normal à la naissance.

http://www.123boutchou.com/sante-quotidien-bebe/developpement-physique-bebe/courbe_poids_bebe.html

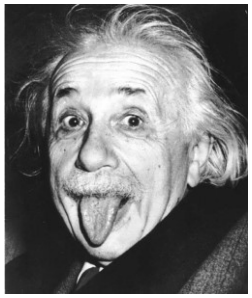
10.2. Un enfant en bonne santé est né à terme.

http://www.europe1.fr/societe/ils-demandent-l-arret-des-soins-de-leur-bebe-premature-2232743

10.3. Un enfant en bonne santé aura, plus tard, un QI ou une intelligence normale.

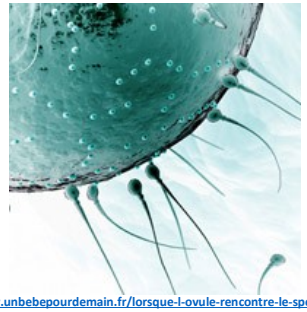


http://www.lesaviezvous.net/sciences/lenfant-aine-de-la-famille-developpe-un-qi-plus-eleve-que-ses-petits-freres-et-soeurs.html



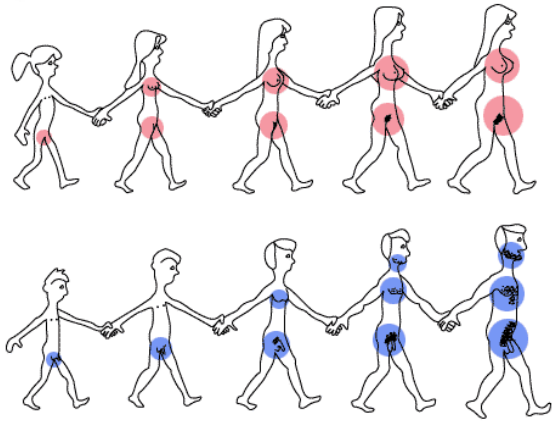
http://mentalfloss.com/article/49222/11-unserious-photos-albert-einstein

10.4. Un enfant en bonne santé sera capable, plus tard, d'avoir des enfants (être fertile).



http://www.unbebepourdemain.fr/lorsque-l-ovule-rencontre-le-spermatozoide

10.5. Un enfant en bonne santé entrera, plus tard, dans le stade pubertaire en temps et en heure (pas trop tôt, pas trop tard).



http://www.maxicours.com/se/fiche/5/4/14345.html/4e

10.6. Un enfant en bonne santé ne sera pas en surpoids ou obèse à l'adolescence.

http://www.i-dietetique.com/articles/les-determinants-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adolescent/9294.html

10.7. Un enfant en bonne santé ne souffrira pas d'asthme plus tard.

http://www.coupdepouce.com/mamans/enfants-de-6-a-12-ans/maladie-infantile-et-sante-des-enfants/apprendre-a-maitriser-l-asthme-de-son-enfant/a/45103

PARTIE A III 10. Quelles sont vos attentes pour un enfant en bonne santé ? Pour chacune des échelles suivantes, placez une marque verticale sur la ligne pour indiquer votre évaluation.

10.8. Un enfant en bonne santé ne souffrira pas de trouble du comportement (comme des troubles de l'attention) plus tard.

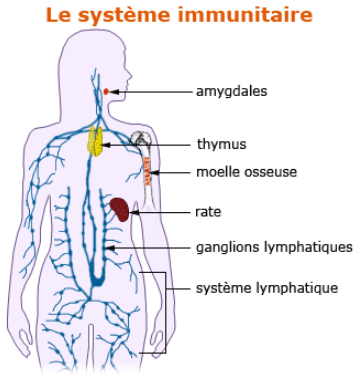
http://enfantquitape.fr/troubles-du-comportements/

10.9. Un enfant en bonne santé jouera comme les autres enfants.

http://fx-enabsence.blogspot.fr/2011/05/matin-de-mai-i.html

10.10. Un enfant en bonne santé ne tombera pas souvent malade.

http://tpe-enfants-



bulles.e-

monsite.com/pages/bebes-bulles/le-systeme-immuniataire.html

10.11. Un enfant en bonne santé sera capable de se faire des amis et de s'intégrer.

http://fr.dreamstime.com/photo-stock-groupe-d-amis-sportifs-d-enfants-avec-les-haltres-et-la-boule-image45858260

10.12. Un enfant en bonne santé sera capable de réussir sa vie professionnelle.

http://www.iptech-group.com/blog/etudiant-comment-preparer-sa-vie-professionnelle#.VYARX1K1Q4k

10.13. Un enfant en bonne santé sera capable de réussir sa vie sentimentale.

http://www.histoiredessens.com/creation-des-sens/mariage/

PARTIE A III 11. Quels sont, pour vous, les évènements liés à cette grossesse qui vous préoccupent au quotidien ? Pour chacune des échelles suivantes, placez une marque verticale sur la ligne selon votre niveau de préoccupation.

11.1. Les maux de la grossesse (nausées, régurgitations acides, varices, mal de dos, prise de poids, constipation, vomissements, vergetures, hémorroïdes, troubles du sommeil, problèmes urinaires)

11.2. Les conséquences pour l'enfant d'une consommation de toxiques (tabac, alcool, cannabis, autre)

11.3. Les maladies infectieuses (toxoplasmose, rubéole, listériose, sida, hépatite B)

11.4. Les maladies génétiques

11.5. Les maladies de l'enfant liées aux produits chimiques

ANNEXE 6 : BROCHURE D'INFORMATION DESTINÉE AUX FEMMES AYANT PARTICIPÉ AUX ÉTAPES DE VALIDATION DU QUESTIONNAIRE (TRIPTYQUE)

Sites internet :

Les perturbateurs endocriniens :

http://reseau-environnement-sante.fr/category/dossiers-par-themes/effets-cocktails-perturbateurs-endocriniens/

Ma prévention santé :

http://www.mapreventionsante.fr/fiches-pratiques/que-sont-les-perturbateurs-endocriniens/14/je-veux-agir

Publications :

S.Sathyanarayana, J.Focareta, T.Dailey, S.Buchanan. Environmental exposures: how to councel preconception and prenatal patients in the clinical setting. American journal of obstetrics and gynecology dec 2012: 463-470

Facteurs environnementaux et fertilité. La lettre du Gynécologue, mai-juin 2014, n°390

Adresse du promoteur de l'étude:
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers
2 rue de la Milétrie - BP 577
86021 Poitiers cedex - 86022 Poitiers cedex

Adresse du responsable de l'étude:
Docteur Marion ALBOUY-LLATY
Service de santé publique
2 rue de la Milétrie - BP 577
86021 Poitiers cedex - 86022 Poitiers cedex

Téléphone : 05.49.44.33.23
Messagerie : marionllaty@univ-poitiers.fr

Mise à jour : septembre 2013

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE POITIERS

ETUDE PREVED : PREGNANCY PREVENTION ENDOCRINE DISRUPTOR

Comment se protéger d'une exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : EXEMPLES DU BISPHENOL A ET DES PARABENES

L'exposition environnementale à des produits chimiques durant la grossesse peut conduire à des troubles du développement fœtal et à des effets à long terme sur la santé de l'enfant. Ces produits chimiques sont par exemple les perturbateurs endocriniens.

Un perturbateur endocrinien est un produit chimique disséminé dans l'environnement possédant la capacité de perturber les hormones de l'organisme.

La prévention de ces effets sur le fœtus, notamment la prématurité et le petit poids à la naissance commence avant tout par une information sur ce risque.

Le but de cette brochure est de vous apporter des conseils afin de vous prémunir d'une exposition aux perturbateurs endocriniens, dans le but de préserver votre santé ainsi que celle de votre enfant.

Les parabènes

- Les parabènes sont des agents conservateurs, couramment utilisés dans l'industrie, les médicaments, les cosmétiques, les aliments et les boissons transformés.

Le bisphénol A

- Le bisphénol A est présent dans une large variété de produits, en particulier dans les plastiques de type PVC et dans les résines epoxy utilisées pour la fabrication de certains contenants alimentaires (canettes de boissons, boîtes de conserves).

- Le bisphénol A a été interdit dans les biberons en 2010 et dans tous les contenants alimentaires destinés à être vendus en France depuis le 1er juillet 2015.

Conseils

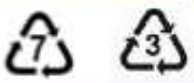
- La consommation d'aliments frais $^{et}/_{ou}$ congelés est vivement recommandée.

- Privilégier l'utilisation de contenants en verre (alimentaire, cosmétique, ...).

- Réduire sa consommation en produits issus de boîtes de conserves et de canettes.

- Réduire sa consommation de produits manufacturés et l'utilisation de plats en plastique.

- Eviter l'utilisation de plastiques présentant les codes de recyclage suivants (que vous retrouvez en dessous des contenants):



Conseils (suite)

- Vérifier l'étiquetage de vos produits cosmétiques, de vos aliments et boissons transformées, et de vos médicaments sans ordonnance.

- Utilisez le moins possible de produits cosmétiques et de lotions au cours de votre grossesse et pendant que vous allaitez.

- Choisissez au maximum des produits non parfumés (y compris les jouets), afin d'éviter les phtalates (une autre famille de perturbateurs endocriniens), et limitez l'utilisation de parfums pour vous-même ou votre bébé.

- Evitez de colorer vos cheveux si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

- Achetez de préférence des produits qui bénéficient d'un label écologique.

- Evitez les peintures, les tapis et les produits vendus en spray si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

- Lavez tous les objets destinés à votre bébé, y compris les tissus et les jouets en tissu ou en plastique.

- Evitez l'usage quotidien de lotion, de savon, etc. pour votre bébé.

- Ne donnez à votre bébé que des jouets conçus pour son âge.

ANNEXE 7 : ULTRASENSITIVE DETERMINATION OF BISPHENOL A AND ITS CHLORINATED DERIVATIVES IN URINE USING A HIGH-THROUGHPUT UPLC-MS/MS METHOD

Anal Bioanal Chem
DOI 10.1007/s00216-015-9288-8

RESEARCH PAPER

Ultrasensitive determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives in urine using a high-throughput UPLC-MS/MS method

Claire Gringnon[1,2] · Nicolas Venisse[1,2] · Steeve Rouillon[1,2] · Bertrand Brunet[1,2] · Astrid Bacle[1,2] · Sarah Thevenot[1,2] · Virginie Migeot[1,2] · Antoine Dupuis[1,2]

Received: 28 September 2015 / Revised: 7 December 2015 / Accepted: 21 December 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract Bisphenol A (BPA) is a well-known endocrine disruptor. Chlorinated derivatives of BPA (ClxBPA) may be formed by reaction of chlorine with BPA present in drinking water. ClxBPA exhibit a higher level of estrogenic activity than BPA. While many studies have reported detectable BPA concentrations in urine, only very few studies were conducted in regards to ClxBPA. Since ClxBPA are potentially more toxic, it is important to assess large-scale exposure of the general population. Indeed, in the field of environment health, large studies are required to assess exposure to pollutants at ultratrace concentrations; therefore, analytical methods have to be rapid and sensitive. This work intends to validate a highly sensitive and rapid analytical method suitable to evaluate BPA and ClxBPA exposures during large-scale biomonitoring studies. For that purpose, a method based on online solid-phase extraction coupled with isotope dilution ultrahigh - performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry was developed and validated according to accepted guidelines. The matrix-matched calibration curve ranged from 0.25 to 16.0 ng mL^{-1} and from 0.025 to 1.60 ng mL^{-1} for BPA and ClxBPA, respectively. This method was precise (the intra- and inter-day coefficients of variation of quality control were <16.4 %) and accurate (bias ranged from −4.0 to 16.8 %). The limit of quantification was validated at 0.25 and 0.025 ng mL^{-1}, for BPA and ClxBPA, respectively. The limit of detection was estimated for each experiment performed. Finally, this method is rapid and sensitive enough to be carried out during biomonitoring studies of BPA and ClxBPA in human urine.

Keywords Bisphenol A · Bisphenol A chlorinated derivatives · Human urine · UPLC-MS/MS · SPE online · Biomonitoring

✉ Antoine Dupuis
antoine.dupuis@univ-poitiers.fr

[1] CNRS-UMR 7285 IC2MP, Department of Analytical Chemistry, Pharmaceutics and Epidemiology, School of Medicine and Pharmacy, University of Poitiers, 6 rue de la Milétrie, 86034 Poitiers CEDEX, France

[2] Biology-Pharmacy-Public Health Department, University Hospital of Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers CEDEX, France

Introduction

Bisphenol A (BPA) is a monomer widely used in the production of epoxy resins and polycarbonate plastics, which have a variety of applications such as plastic food packaging, beverage can coating, and medical material [1]. BPA is ubiquitous in the environment at trace concentrations and has been found in human body fluids, such as blood and breast milk, as well as urine [2–5].

Humans are frequently exposed to BPA through multiple sources. Diet is considered to be the major source of human BPA exposure, which occurs mainly by ingestion of food and water contaminated by residual monomers of BPA released from food contact with polymeric packaging materials [6, 7].

BPA is an estrogen receptor agonist and an endocrine disruptor [8, 9]. The literature has shown that BPA has adverse effects on animals following exposure even at low dose [6]. Adverse health effects in humans are also suspected. Recently, the effects of BPA in highly prevalent chronic diseases like diabetes were shown [10].

BPA can be chlorinated by reacting with sodium hypochlorite, which is used as a disinfectant in drinking water treatment plants. Chlorinated derivatives of BPA (ClxBPA)/ monochlorobisphenol A (CBPA), dichlorobisphenol A

(DCBPA), trichlorobisphenol A (TCBPA), and tetrachlorobisphenol A (TTCBPA) have been detected in drinking water in China [11]. Tetrabromobisphenol A is more toxic than BPA, indicating that halogen atoms may contribute to the toxicity of halogenated derivatives [12]. Moreover, it has been shown that estrogenic activity of ClxBPA (mono-, di-, trichloroBPA) may exceed that of BPA [13].

Biomonitoring study directly measures human exposure to micro-pollutants by determination of blood, urine or tissue concentrations of the chemical or its metabolites [14]. The benefits of using urine in biomonitoring study are non-invasive sampling as well as easy collection of urine samples [15]. Spot urine samples are consequently widely used for biomonitoring purposes. In the framework of large-scale biomonitoring programs, large cohorts of subjects are necessary to assess exposure to a micro-pollutant; therefore, numerous urine samples have to be analyzed.

Two challenges occur during biomonitoring study: very low concentration of micro-pollutants and large-scale concern. BPA biomonitoring studies are available [16–18]; in contrast, data for ClxBPA are scarce [19]. ClxBPA being more toxic, it would be important to assess large-scale exposure of the general population. Therefore, rapid and sensitive methods of quantification in human urine should be developed to quantify BPA and its chlorinated derivatives.

Among the available alternatives, tandem mass spectrometry is considered the most specific, accurate, and precise detection method used to measure trace levels of environmental chemicals in complex biological matrices [20].

The two papers reporting on BPA and ClxBPA quantification methods in urine involve time-consuming sample preparation [3, 4]. Online solid-phase extraction (SPE) allows for fast, simple, automated, and reproducible sample preparation [21]. While online SPE has already been used for the analysis of BPA in urine [22, 23], no such method have been developed for assaying ClxBPA in urine, yet.

The purpose of this work was to develop a more rapid and sensitive method to determine BPA and ClxBPA, in human urine, using online solid-phase extraction-isotope dilution ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method (SPE-UPLC-MS/MS), suitable for large-scale biomonitoring study.

Materials and methods

Chemicals and reagents

High purity (>98 %) analytical standards were obtained from Sigma-Aldrich Inc. (St. Louis, USA), for BPA (CAS 80-05-7), tetrachloroBPA (CAS 79-95-8), and internal standard (IS) BPA-d16 (CAS 96210-87-6). @rtMolecule (Poitiers, France) custom-synthesized those who were not commonly distributed. These latter included mono-, di-, trichloroBPA, and DCBPA-d12, which was used as IS.

The methanol (MeOH) and the water used during analysis were of very high analytical grade quality (Biosolve®, Valkenswaard, The Netherlands). BPA and ClxBPA contamination was assessed for each reagents used during analytical process. Glassware instead of plastic was used at each step of sample preparation throughout the study.

Preparation of reagents and standard solutions

Each target analyte (BPA, CBPA, DCBPA, TCBPA, TTCBPA) and IS (BPA-d16 and DCBPA-d12) were weighted and dissolved in methanol in order to obtain corresponding 200 mg mL^{-1} stock solutions which were stored frozen (−20 °C) before use. Working solutions were obtained by serially diluting stock solutions with methanol. Final concentration of working solutions were 2.5, 5, 10, 20, 40, 80, and 160 ng mL^{-1} and 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, and 16 ng mL^{-1}, for BPA and ClxBPA, respectively. Initial solutions of BPA-d16 and DCBPA-d12 were also diluted in methanol to obtain IS working solution at 80 and 8 ng mL^{-1}, respectively.

Preparation of calibration standards and quality controls

Calibration standards and quality controls (QC) were prepared by spiking 300 μL of fresh human urine from volunteers with 30 μL of corresponding working solutions and 30 μL of IS working solution. Consequently, the standard calibration curve ranged from 0.25 to 16 ng mL^{-1} for BPA and from 0.025 to 1.6 ng mL^{-1} for ClxBPA. Then, 30 μL of mixture were injected onto the SPE-LC-MS/MS.

Online SPE and UPLC-MS/MS conditions

Identification and quantification of BPA and ClxBPA were performed with an isocratic pump (ICS®, Toulouse, France) for the online SPE and a UPLC-MS/MS system consisting of an UPLC system Acquity® H Class (Waters, Milford, USA), coupled to a Xevo® TQ-S triple quadrupole mass spectrometer (Waters, Milford, USA). The entire procedure was automated using a fully automated column-switching system (Fig. 1).

An XBridge® C_{18} column (2.1 × 30 mm, 10-μm-particle diameter, Waters) was used for the fully automated SPE online trace extraction procedure.

Chromatographic separation was achieved using an Acquity® CSH C_{18} (1.7 μm particle size, 2.1 × 100 mm, Waters, Milford, USA) column heated at 40 °C and a binary mobile phase (Methanol/Water) delivered in gradient mode.

The optimal online extraction conditions were determined as follows: 30 μL of sample were loaded onto

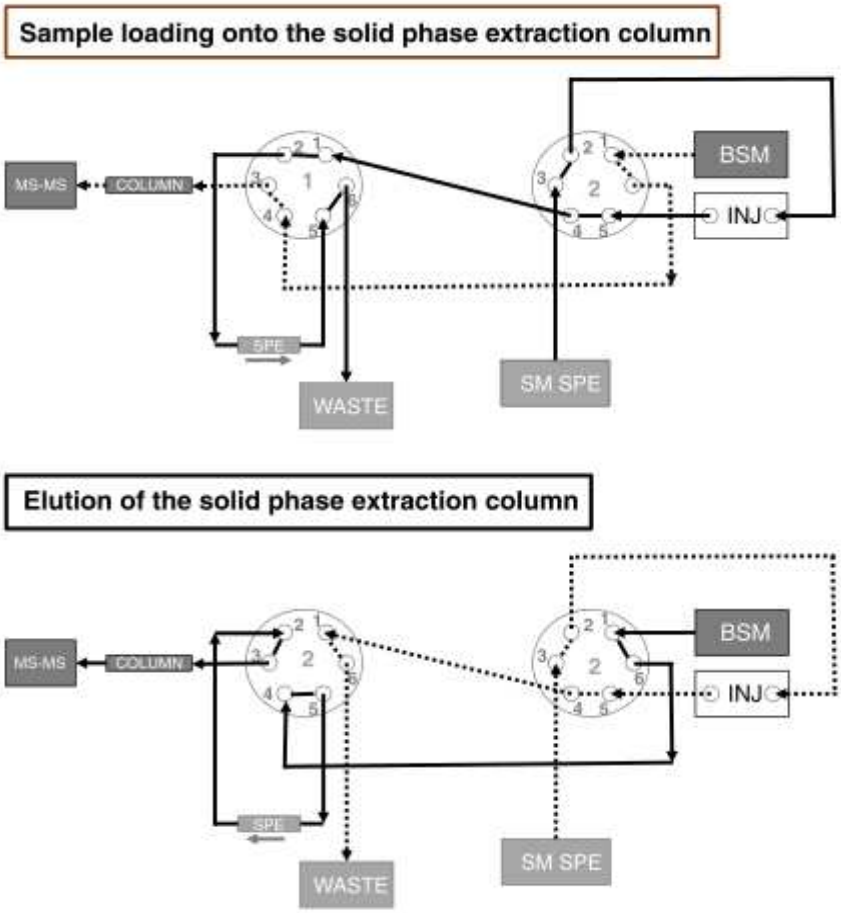


Fig. 1 Fig. Automated column-switching system. *Solid arrows* analyte transfer; *Dashed arrows* column conditioning. *MS-MS* tandem mass spectrometer, *SPE* solid-phase extraction column. *BSM* binary solvent manager, *SM SPE* solid-phase extraction solvent manager

the SPE column, previously preconditioned with MeOH/water (20:80, *v*/*v*), at a flow rate of 1.2 mL min^{-1} during 2 min.

The analytical column was equilibrated to the initial conditions of the chromatographic separation i.e., MeOH/water (30:70, *v*/*v*) at a flow rate of 0.35 mL min^{-1}. The SPE column

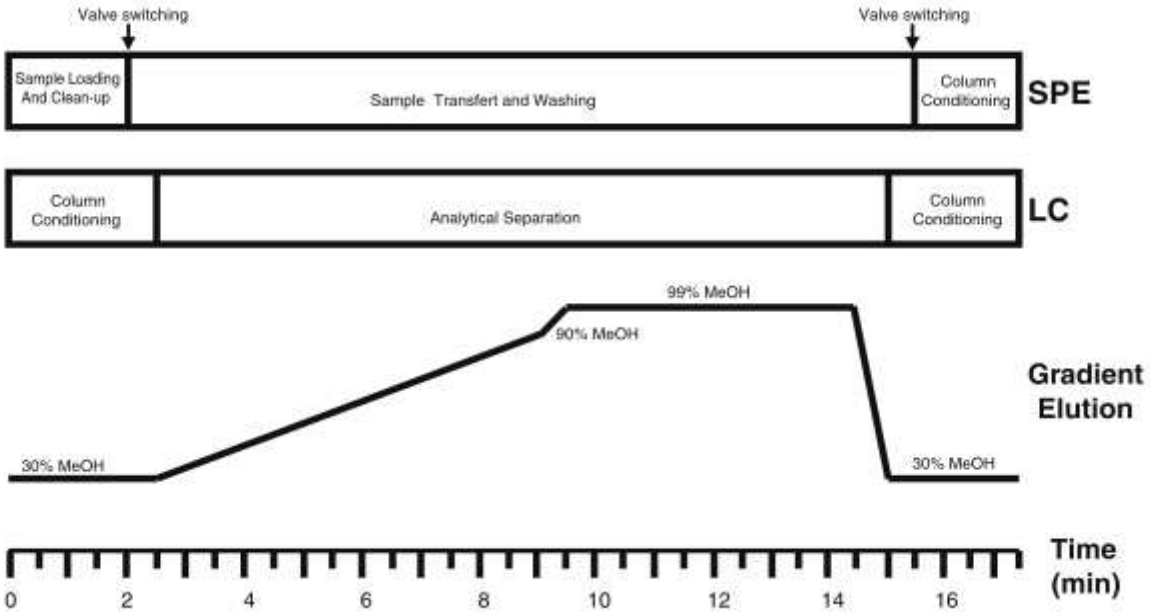


Fig. 2 Time schedule of the online SPE column-switching LC procedure

Table 1 MS/MS parameters of BPA and its chlorinated derivatives

Compound	Retention time (min)	MRM (m/z)	Cone voltage (V)	Collision energy (V)
BPA	8.44	227.1–212.0	60	18
		227.1–133.0	60	22
BPA-d_{16}	8.39	241.2–223.1	70	20
		241.2–142.1	70	26
MCBPA	9.04	261.0–182.0	50	30
		261.0–210.1	50	24
DCBPA	9.56	295.1–216.1	58	28
		295.1–244.0	58	24
TCBPA	10.03	329.0–249.9	56	32
		329.0–277.9	56	24
TTCBPA	10.47	364.9–313.9	76	26
		364.9–285.9	76	32
2,2′-DCBPA-d_{12}	9.51	307.1–225.1	58	32
		307.1–253.0	58	24

was then washed with MeOH/water (20:80, *v*/*v*) and after 2 min, the analytes were eluted onto the analytical column in back-flush mode at 0.35 mL min^{-1} after the gradient elution program was started. The gradient was programmed as follows: 0 to 2.5 min MeOH/water (30:70, *v*/*v*); from 2.5 to 9 min, the amount of methanol increased linearly up to 90 % and then up to 99 % from 9 to 9.5 min; then, the methanol was kept constant at 99 % from 9.5 to 14.5 min and the methanol decreased to the initial conditions from 15 to 17.5 min. Five minutes after the back-flush elution of the analytes, the switching valve was switched to the inject position and the SPE column was equilibrated with MeOH/water (20:80, *v*/*v*) while the chromatographic analysis was running. A general scheme of the entire procedure is detailed in Fig. 2.

An electrospray ionization interface (ESI), working in negative ionization mode, was coupled with the MS/MS detector. Electrospray parameters were optimized as follows: source temperature 150 °C; desolvation temperature 550 °C, cone gas flow 150 L h^{-1}, desolvation gas (nitrogen) 800 L h^{-1}, capillary potential 1.5 V. Multiple reactions monitoring mode (MRM) was used to quantify target analytes. Each specific precursor transitions with their corresponding collision energies and cone voltages are reported in Table 1. Quantification was based on the first transition and the second one was used for confirmation purpose.

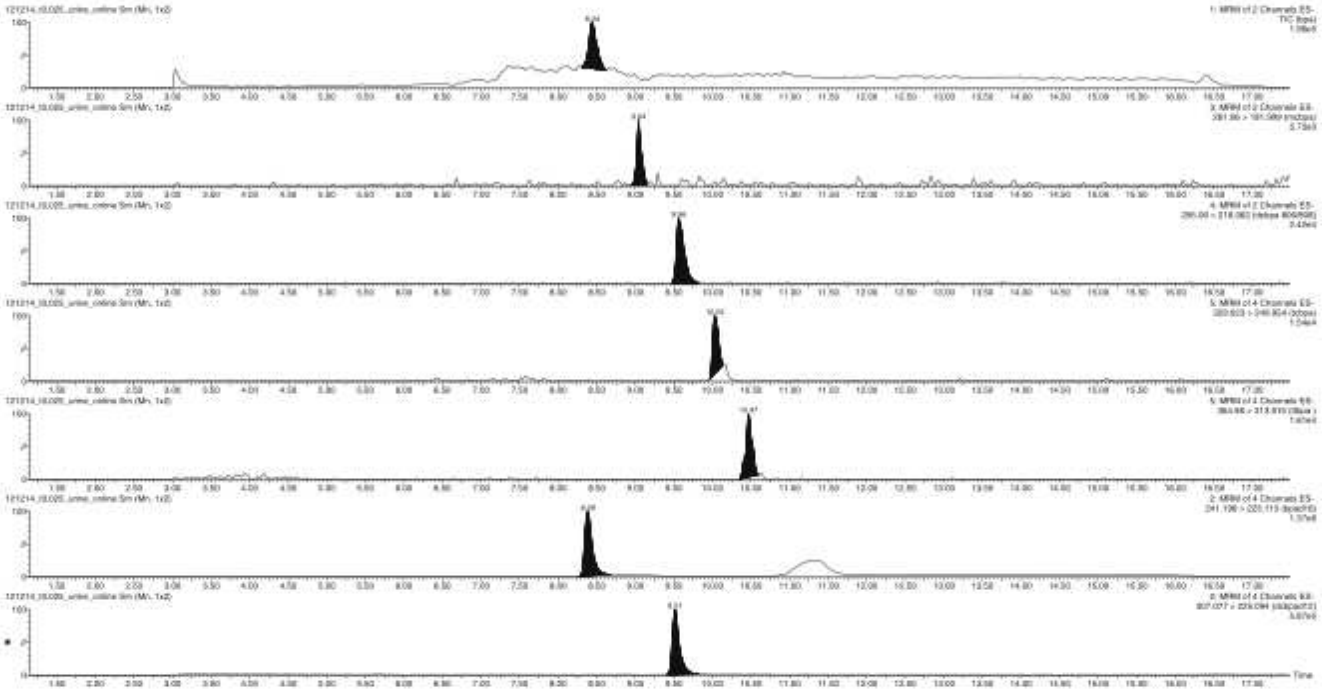


Fig. 3 Chromatogram of a urine calibration standard corresponding to the LLOQ

Table 2 Intra-day and inter-day precisions, expressed as coefficient of variation (CV), and accuracies, expressed as bias ($n = 5$)

		Low control					Medium control					High control				
		0.25 ng mL^{-1} for BPA/0.025 ng mL^{-1} for chlorinated BPA					2 ng mL^{-1} for BPA/0.2 ng mL^{-1} for chlorinated BPA					8 ng mL^{-1} for BPA/0.8 ng mL^{-1} for chlorinated BPA				
		BPA	CBPA	DCBPA	TCBPA	TTCBPA	BPA	CBPA	DCBPA	TCBPA	TTCBPA	BPA	CBPA	DCBPA	TCBPA	TTCBPA
Intra-day	Mean (ng mL^{-1})	0.28	0.029	0.027	0.029	0.025	2.02	0.20	0.20	0.21	0.22	8.44	0.88	0.80	0.85	0.85
	CV (%)	6.7	8.5	3.1	2.9	5.3	5.3	10.4	4.1	5.3	3.0	3.6	8.8	5.8	7.6	14.0
	Bias (%)	12.5	16.8	7.2	15.2	−0.8	0.8	−1.9	0.4	5.3	10.5	5.5	9.6	0.0	6.6	6.5
Inter-day	Mean (ng mL^{-1})	0.25	0.026	0.026	0.026	0.024	2.02	0.21	0.21	0.20	0.21	7.99	0.81	0.81	0.81	0.89
	CV (%)	5.5	13.8	8.3	10.8	16.4	5.8	0.0	10.1	8.4	8.6	5.3	13.1	8.2	6.7	9.9
	Bias (%)	−1.4	3.2	5.6	3.2	−4.0	0.9	4.7	3.3	0.5	6.9	−0.1	1.2	1.4	1.6	11.2

Method validation

A 6-point calibration curve prepared in blank human urine was used to assess linearity over a 5-day period. Calibration parameters (slope, intercept, and coefficient of determination) were automatically obtained from MassLynx software (Waters, Milford, USA).

Five replicates of 3-level QCs (lower limit of quantification (LLOQ): 0.25 ng mL^{-1} for BPA and 0.025 ng mL^{-1} for ClxBPA, medium concentration: 2.0 ng mL^{-1} for BPA and 0.20 ng mL^{-1} for ClxBPA, and high concentration: 8.0 ng mL^{-1} for BPA and 0.80 ng mL^{-1} for ClxBPA) prepared in blank urine were used to assess reproducibility. Precision (coefficient of variation) and accuracy (bias) were assessed using five replicates of QC analyzed the same day for intra-day and over five different days for inter-day experiments. Coefficient of variation (CV) and bias should be lower than 15 % except for the LLOQ (20 %) [24].

SPE recovery was calculated as the ratio of the peak area of standards (aqueous solution spiked with target analytes) obtained with SPE online method to the peak area of the same standards injected directly in the UPLC system without online SPE. Matrix factor (MF) was calculated as the ratio of the peak area of QCs prepared in urine to the peak area of QCs prepared in water, both analyzed with the online SPE method. Matrix effect was defined as 1 – MF. SPE recovery and matrix effect were assessed at the three levels of QC.

During each batch of analysis (for method validation and routine analysis), five blank matrices were analyzed. The mean and standard deviation of the peak area of BPA and ClxBPA of the five blank matrices were calculated. The limit of detection (LOD) was set to three times the standard deviation. A compound was considered to be detectable in a sample if the peak area was more than three times the standard deviation of blank matrix of the day's analysis.

Method application

In order to verify that the developed method was suitable for biomonitoring, urine samples obtained from 10 volunteers were analyzed.

Results and discussion

High-purity solvents and laboratory glassware instead of plastics were used to avoid BPA contamination from reagents or solvents or BPA leaching from materials during sampling, storage, processing, and analysis, as already reported in several studies [18, 25, 26].

Sample preparation is very simple, which has two advantages: solvent input is limited to 60 μL (30 μL from working standard solution and 30 μL from IS solution), which limits the risk of

Table 3 Mean recovery and mean matrix effect of BPA and its chlorinated derivatives assessed in urine using SPE online UPLC-MS/MS ($n = 3$)

	Low control					Medium control					High control				
	0.25 ng mL^{-1} for BPA/0.025 ng mL^{-1} for chlorinated BPA					2 ng mL^{-1} for BPA/0.2 ng mL^{-1} for chlorinated BPA					8 ng mL^{-1} for BPA/0.8 ng mL^{-1} for chlorinated BPA				
	BPA	CBPA	DCBPA	TCBPA	TTCBPA	BPA	CBPA	DCBPA	TCBPA	TTCBPA	BPA	CBPA	DCBPA	TCBPA	TTCBPA
Recovery SPE (%)	75.7	63.6	66.0	63.6	54.7	66.7	64.9	65.7	65.0	60.6	69.7	70.7	72.0	70.8	67.9
Matrix effect (%)	72.0	59.9	67.0	30.2	33.3	55.6	37.4	60.9	14.1	1.2	59.9	49.4	60.7	24.1	17.4

contamination, and sample preparation time is very short since manual manipulations are limited to adding IS solution. The assay developed by Liao and Kannan [4] involves a large volume of different solvents, especially for SPE extraction requiring solvent for preconditioning, to wash the column and to elute analytes. The assay developed by Venisse et al. [3] requires acetonitrile and ammonium formate for salting-out assisted liquid/liquid extraction (SALLE), involving larger amounts of solvent than the present method. Both previous methods require longer sample preparation time, with an extraction and an evaporation step using nitrogen which could be a source of contamination.

The calibration curves were linear over the studied range (0.25 to 16.0 ng mL^{-1} for BPA and 0.025 to 1.6 ng mL^{-1} for ClxBPA), given that the coefficient of determination (r^2) was >0.995 for all target compounds. Figure 3 shows chromatogram obtained from urine calibration standard corresponding to the LLOQ level.

For this assay, only a small sample volume was necessary since only 30 μL of urine were injected onto the online SPE cartridge. This may present a major advantage when assaying urine samples from large biobanks where only a limited number of small urine aliquots are available. Despite this low volume, improved LLOQs were obtained for ClxBPA compounds. Indeed, the ClxBPA LLOQ of the developed method (0.025 ng mL^{-1}) is lower than that of the two existing methods: 0.05 ng mL^{-1}. The LLOQ of the developed method for BPA (0.25 ng mL^{-1}) is lower than the LLOQ of the method developed by Venisse et al. (0.5 ng mL^{-1}) but higher than the one of Liao and Kannan (0.01 ng mL^{-1}). However, Liao and Kannan LLOQ were determined on the basis of a signal-to-noise approach, whereas the LLOQ of Venisse et al. and ours was determined as the lowest concentration that can be quantified reliably with acceptable trueness and precision using spiked urine quality controls [3, 4].

The intra- and inter-assay precision and accuracy results across three control levels are shown in Table 2. Precision (expressed as coefficient of variation) ranged from 2.9 to 14.0 % and accuracy (expressed as bias) was less than or equal to 16.8 %.

Mean recovery from urine and mean matrix factor of target compounds are shown in Table 3. The mean SPE recovery assessed for each compound was constant over the concentration range of the calibration curves.

Since the signals found in patient samples are often lower than the LLOQ, it is important to specify the presence or absence of target compounds. The LOD is defined as the lowest concentration that can be reliably detected and identified in a sample using the method; the level of the LOD is below the level of the LLOQ. This definition does not imply the possibility to quantify LOD. The methodology

Table 4 Concentrations of BPA and its chlorinated derivatives (ng mL^{-1}) measured in 10 human urine samples

Human urine sample no.	BPA	MCBPA	DCBPA	TCBPA	TTCBPA
1	ND	0.054	0.063	0.080	0.058
2	ND	0.041	ND	0.035	ND
3	0.93	ND	ND	0.061	0.028
4	ND	ND	0.056	ND	ND
5	0.81	<LLOQ	<LLOQ	0.073	0.034
6	0.28	0.030	<LLOQ	<LLOQ	ND
7	ND	ND	ND	ND	ND
8	<LLOQ	0.027	<LLOQ	<LLOQ	ND
9	0.58	0.041	<LLOQ	ND	ND
10	0.47	0.032	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ

LLOQ lower limit of quantification, *LOD* limit of detection, *<LLOQ* means that urinary concentration is between the LLOQ and the determinate LOD of the experiment, *ND* not detected; means that concentration is <LOD of the experiment

recommended by both the International Conference on Harmonization (ICH) and the NORMAN guidelines, for calculating LOD is three times the standard deviation of a blank matrix at the compound retention time [27, 28]. In the paper by Venisse et al., LOD was calculated once during analytical method validation, as three times the standard deviations of five-replicate analyses using the lowest urine calibration standard. As well as for LLOQ, Liao and Kannan determined their LOD based on a signal-to-noise approach. Another common practice is to determine the so-called instrument LOD, which is calculated from samples containing target analytes in pure solvent without the use of any biological matrix, and usually, the LOD is calculated only once during analytical method validation [29]. Since LOD is a critical validation parameter, due to day-to-day variations of MS response at these very low concentrations, and due to variable batches of matrix used to

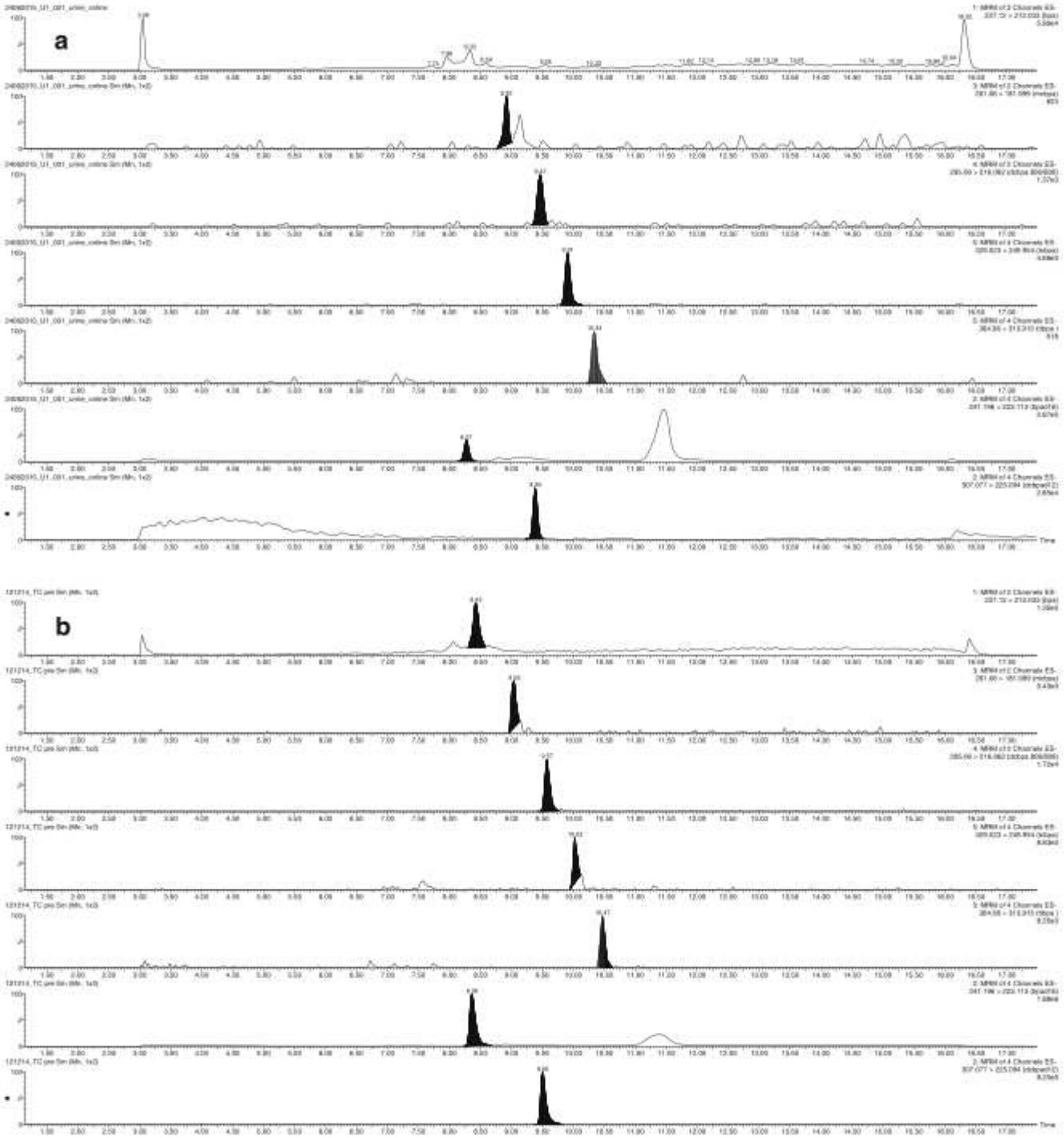


Fig. 4 Chromatograms of urine samples from donor number 1 (**a**) and from donor number 10 (**b**)

prepare calibration and blank samples, we decided to assess LOD on a regular basis [30]. Therefore, five independent blank samples were included in each serial analysis and were used to calculate the LOD at each experiment. One of the original contributions of this work was to determine LOD for each experiment.

Due to the analytical challenge raised by ultratrace analysis as well as BPA contamination issue, quantification of total BPA (conjugated + unconjugated forms) is considered as the gold standard. However, only unconjugated form has endocrine effect. Therefore, this study proposes a method allowing to quantify unconjugated form of BPA and ClxBPA.

In view to assess the performance of the developed method, 10 urine specimens from volunteers enrolled in the Endocrine Disruptors Deux-Sèvres (EDDS) cohort study [31], have been analyzed (Table 4). Figure 4 shows chromatograms obtained from donor number 1 and donor number 10.

Conclusion

In the field of environmental health, large-scale biomonitoring requires high-throughput methods with rigorous determination of LLOQ and LOD. Therefore, this method was developed and validated with the objective to meet these requirements and to confer better confidence in the results of ultratrace analysis of BPA and ClxBPA in urine.

Acknowledgments We wish to thank Jeffrey Arsham for his highly helpful reading of our original text.

Compliance with ethical standards

Informed consent The Endocrine Disruptors Deux-Sèvres (EDDS) cohort study was approved by the local ethics committee (no. 11.03.10) and declared to the French independent administrative data protection authority. All the volunteers signed the informed consent form after having received an explanation of the study.

Conflict of interest The authors declare that they have no competing interests.

Funding This study was supported by internal funding.

References

1. Myths_Facts on BPA_EN.pdf. http://www.bisphenol-a-europe.org/uploads/Myths_Facts%20on%20BPA_EN.pdf. Accessed 1 Jul 2015.
2. Flint S, Markle T, Thompson S, Wallace E. Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective. J Environ Manag. 2012;104:19–34.
3. Venisse N, Grignon C, Brunet B, Thévenot S, Bacle A, Migeot V, et al. Reliable quantification of bisphenol A and its chlorinated derivatives in human urine using UPLC-MS/MS method. Talanta. 2014;125:284–92.
4. Liao C, Kannan K. Determination of free and conjugated forms of bisphenol A in human urine and serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Environ Sci Technol. 2012;46:5003–9.
5. Cariot A, Dupuis A, Albouy-Llaty M, Legube B, Rabouan S, Migeot V. Reliable quantification of bisphenol A and its chlorinated derivatives in human breast milk using UPLC-MS/MS method. Talanta. 2012;100:175–82.
6. vom Saal FS, Hughes C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. Environ Health Perspect. 2005;113:926–33.
7. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004. Environ Health Perspect. 2008;116:39–44.
8. vom Saal FS, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, et al. A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. Toxicol Ind Health. 1998;14:239–60.
9. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. Endocr Rev. 2009;30:75–95.
10. Sun Q, Cornelis MC, Townsend MK, Tobias DK, Eliassen AH, Franke AA, et al. Association of urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites with risk of type 2 diabetes: a prospective investigation in the Nurses' Health Study (NHS) and NHSII cohorts. Environ Health Perspect. 2014;122:616–23.
11. Fan Z, Hu J, An W, Yang M. Detection and occurrence of chlorinated byproducts of bisphenol a, nonylphenol, and estrogens in drinking water of china: comparison to the parent compounds. Environ Sci Technol. 2013;47:10841–50.
12. Nakagawa Y, Suzuki T, Ishii H, Ogata A. Biotransformation and cytotoxicity of a brominated flame retardant, tetrabromobisphenol A, and its analogues in rat hepatocytes. Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst. 2007;37:693–708.
13. Takemura H, Ma J, Sayama K, Terao Y, Zhu BT, Shimoi K. In vitro and in vivo estrogenic activity of chlorinated derivatives of bisphenol A. Toxicology. 2005;207:215–21.
14. Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art. Int J Hyg Environ Health. 2007;210:201–28.
15. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJR, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. Environ Health Perspect. 2010;118:1055–70.
16. Migeot V, Dupuis A, Cariot A, Albouy-Llaty M, Pierre F, Rabouan S. Bisphenol a and its chlorinated derivatives in human colostrum. Environ Sci Technol. 2013;47:13791–7.
17. Genuis SJ, Beesoon S, Birkholz D, Lobo RA. Human excretion of bisphenol A: blood, urine, and sweat (BUS) study. J Environ Public Health. 2012;2012:185731.
18. Dekant W, Völkel W. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures. Toxicol Appl Pharmacol. 2008;228:114–34.
19. Kalyvas H, Andra SS, Charisiadis P, Karaolis C, Makris KC. Influence of household cleaning practices on the magnitude and variability of urinary monochlorinated bisphenol A. Sci Total Environ. 2014;490:254–61.
20. Needham LL, Patterson DG, Barr DB, Grainger J, Calafat AM. Uses of speciation techniques in biomonitoring for assessing human exposure to organic environmental chemicals. Anal Bioanal Chem. 2005;381:397–404.
21. Rogeberg M, Malerod H, Roberg-Larsen H, Aass C, Wilson SR. On-line solid phase extraction-liquid chromatography, with emphasis on modern bioanalysis and miniaturized systems. J Pharm Biomed Anal. 2014;87:120–9.

22. Kuklenyik Z, Calafat AM, Barr JR, Pirkle JL. Design of online solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry (SPE-LC-MS/MS) hyphenated systems for quantitative analysis of small organic compounds in biological matrices. J Sep Sci. 2011;34:3606–18.
23. Ye X, Kuklenyik Z, Needham LL, Calafat AM. Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Anal Bioanal Chem. 2005;383:638–44.
24. Guideline bioanalytical method validation - WC500109686.pdf. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf. Accessed 1 Jul 2015.
25. Watabe Y, Kondo T, Imai H, Morita M, Tanaka N, Haginaka J, et al. Improved detectability with a polymer-based trapping device in rapid HPLC analysis for ultra-low levels of bisphenol A (BPA) in environmental samples. Anal Sci Int J Jpn Soc Anal Chem. 2004;20:133–7.
26. Markham DA, Waechter JM, Wimber M, Rao N, Connolly P, Chuang JC, et al. Development of a method for the determination of bisphenol A at trace concentrations in human blood and urine and elucidation of factors influencing method accuracy and sensitivity. J Anal Toxicol. 2010;34:293–303.
27. JLR Word copie - Q2_R1__Guideline.pdf. ICH, 2005. Validation of analytical procedures: text and methodology. Q2_R1. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf. Accessed 1 Jul 15.
28. Schwesig D, Borchers U, Chancerelle L, Dulio V, Eriksson U, Farré M, et al. A harmonized European framework for method validation to support research on emerging pollutants. TrAC Trends Anal Chem. 2011;30:1233–42.
29. Calafat AM (2010) Background paper on BPA biomonitoring and biomarker studies, FAO/WHO expert meeting on bisphenol A (BPA), Food and Agriculture Organization of the United Nation World Health Organization, http://www.who.int/foodsafety/chem/chemicals/6.1_bpa_biomonitoring_and_biomarker_studies.pdf Accessed 1 Jul 15.
30. Kruve A, Rebane R, Kipper K, Oldekop M-L, Evard H, Herodes K, et al. Tutorial review on validation of liquid chromatography–mass spectrometry methods: Part I. Anal Chim Acta. 2015;870:29–44.
31. Albouy-Llaty M, Dupuis A, Grignon C, Strezlec S, Pierre F, Rabouan S, et al. Estimating drinking-water ingestion and dermal contact with water in a French population of pregnant women: the EDDS cohort study. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2015;25:308–16.

ANNEXE 8 : ENDOCRINE DISRUPTORS AND PREGNANCY: KNOWLEDGE, ATTITUDES AND PREVENTION BEHAVIORS OF FRENCH WOMEN

International Journal of
Environmental Research and Public Health

MDPI

Article

Endocrine Disruptors and Pregnancy: Knowledge, Attitudes and Prevention Behaviors of French Women

Steeve Rouillon [1,2,3,4], Chloé Deshayes-Morgand [1,2,3], Line Enjalbert [5], Sylvie Rabouan [1,2], Jean-Benoit Hardouin [5], Group DisProSE [3], Virginie Migeot [1,2,3] and Marion Albouy-Llaty [1,2,3,*]

1 INSERM, University Hospital of Poitiers, University of Poitiers, Clinical Investigation Center 1402, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers CEDEX, France; steeve.rouillon@univ-poitiers.fr (S.R.); chloe.deshayes.morgand@etu.univ-poitiers.fr (C.D.-M.); sylvie.rabouan@univ-poitiers.fr (S.Ra.); virginie.migeot@univ-poitiers.fr (V.M.)
2 Faculty of Medicine and Pharmacy, University of Poitiers, 6 rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, France
3 Department of Public Health, BioSPharm Pole, University Hospital of Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers CEDEX, France; marion.albouy-llaty@chu-poitiers.fr
4 UMR CNRS 7285, IC2MP, 86073 Poitiers CEDEX 9, France
5 INSERM U1246, University of Nantes, 44035 Nantes, France; line.enjalbert@etu.univ-nantes.fr (L.E.); jean-benoit.hardouin@univ-nantes.fr (J.-B.H.)
* Correspondence: marion.albouy-llaty@chu-poitiers.fr; Tel.: +33-549-443-323

Received: 27 July 2017; Accepted: 31 August 2017; Published: 6 September 2017

Abstract: Endocrine disrupting chemicals (EDC) are environmental exposure factors that are rarely reported in clinical practice, particularly during pregnancy. This study aimed to describe women's knowledge, attitudes and behaviors towards EDC exposure. A study was conducted in the French Department of Vienne between 2014 and 2016 and comprised semi-structured interviews with pregnant women, a focus group of professionals in perinatology and environmental health, and the administration of a psychosocial questionnaire comprising scores in 300 pregnant or in postpartum period women. The mean score of knowledge was 42.9 ± 9.8 out of 100 (from 13.5 to 75.7). Exposure attitude was determined by risk perception. Mean level of cues to action to reduce their EDC exposure was estimated at 56.9 ± 22.5 out of 100 (from 0 to 100). Anxiety was significantly increased after the questionnaire. Anxiety about EDC was associated with a high score of knowledge (OR = 2.30, 95% CI (1.12–4.71)) and with no pregnancy anxiety (OR = 0.57, 95% CI (0.34–0.95)). Our findings suggest that healthcare providers should consider pregnant women's knowledge and perceptions, possibilities of action, and be careful not to increase their anxiety when advising them about EDC and environmental exposure.

Keywords: endocrine disruptors; risk perception; exposure reduction; pregnancy

1. Introduction

According to the "Developmental Origin of Health and Disease" hypothesis (DOHaD hypothesis), fetuses are particularly susceptible to the impact of nutritional and environmental factors during the in utero period, with long-term health consequences in childhood and adulthood [1]. Some of these environmental factors are endocrine disrupting chemicals (EDC). EDC are natural or synthetic chemical molecules able to modify an organism's operation of the hormonal system [2].

EDC come from different categories, for example plastics like bisphenol A (BPA), pesticides or personal care products (i.e., parabens) [3]. EDC have been found in maternal and cord blood [4], urine of pregnant women [5] and colostrum [6]. Because of the trans-placental transfer of these molecules, fetuses are particularly exposed [7].

Many diseases and disorders are considered as being related to prenatal exposure to EDC, including fetal development disorders associated with low birth weight [8], obesity [9–11], prematurity [12], autism [13], allergies [14], and pubescent development disorders [15]. Cancers are also a possible consequence of EDC exposure [16].

Being aware of the state of vulnerability of pregnancy, the French medical profession provides advice for pregnant women, but not always about EDC [17,18]. However, due to the ubiquity of EDC in our environment, gynecologists have begun to get involved [19]. Moreover, some recommendations about EDC for pregnant women, originating in worldwide studies, are now being suggested [20–22]. "Do not color your hair and use as few cosmetics and lotions as possible during pregnancy", and "avoid the use of some kinds of plastics and reduce consumption of canned foods"; are but a few examples. Such recommendations or advice may be customized and therefore, take a pregnant women's perception of EDC into account, as is already suggested for other subjects (e.g., dietary and physical activity during pregnancy [23]). Moreover, the development of pregnant women's abilities to make their own healthy choices is now encouraged, by the use of leaflets or the creation of educational programs on environmental health [24].

Mainly through the use of cosmetics or personal care products, recent studies begun to assess behavior of pregnant women towards EDC and chemical compounds [25], and the risk which may result to a chronic use of these products [26,27]. Aims of this study were to describe women's knowledge, attitudes and behaviors towards EDC, explore EDC risk perception in this population, and assess the anxiety following hetero-administration of a pregnancy questionnaire about EDC.

2. Materials and Methods

2.1. Framework

Our study was composed of three main steps: a qualitative study, with semi-structured interviews of pregnant women, a focus group of professionals, and a quantitative study administering a psychosocial questionnaire to pregnant or postpartum period women. A psychosocial questionnaire related to health behaviors, as our questionnaire, assesses the relations between individual psychological variables and variables related to the social context in order to better describe health behaviors in front of EDC risk exposure. These steps are detailed in Figure 1.

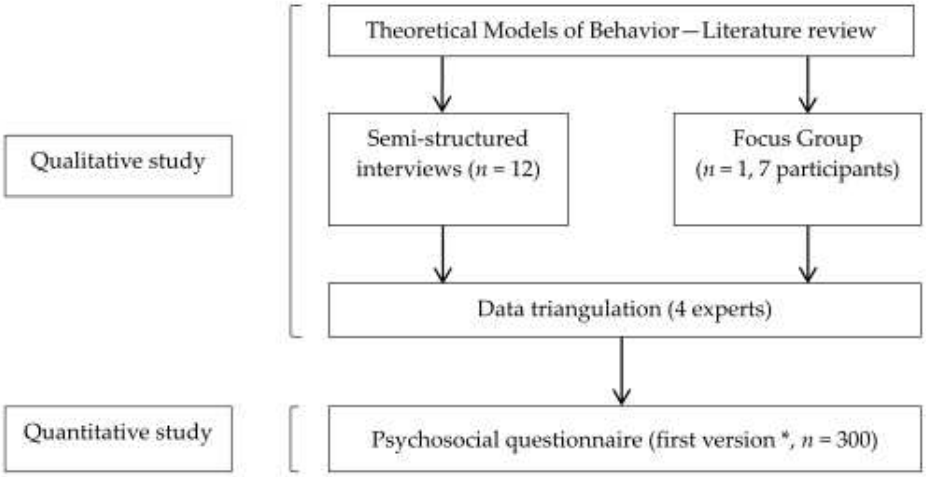


Figure 1. Main steps of the study. * This part of the study deals with the validation step of the psychosocial questionnaire. An adjustment step was led later on 30 women.

We chose a theoretical model of health behavior revolving around risk perception: the Health Belief Model (HBM). In this model, severity, susceptibility, benefits, barriers, and cues to action

determine probability of health behavior change [28]. These criteria were used to build the interview grids for the semi-structured interviews and for the focus group, which were used then to design the psychosocial questionnaire in two main parts: (i) a first part assessing risk perception, with severity and susceptibility to EDC risk exposure and (ii) a second part assessing benefits, barriers and cues to action to adopt a healthy behavior.

The first step of the study (semi-structured interviews) was performed in 2014 in the city of Poitiers (France) by a student midwife. This consists of the use of a topic guide that contains open-ended question and provides a great flexibility to explore experiences and attitudes. A semi-structured interview provides much information. The target population was composed of adult pregnant women, speaking French, who had previously had children or not, and were consulting for pregnancy monitoring at the University Hospital of Poitiers or in a private midwifery office in Poitiers. From medical records, a panel was formed taking age and type of housing into account in order to recruit a diversified range of pregnant women. The panel for semi-structured interviews was composed of 12 pregnant women. Socio-demographic data on pregnant women are detailed in Appendix A, Table A1. The semi-structured interviews were recorded once in an audio file. They were manually transcribed afterwards. The length of each interview was about one hour. All data were processed anonymously. Verbatim were not given to the women and idea saturation was sought out. The interviews took place in a confidential area. The partner or a friend of the pregnant woman was sometimes present.

The second step was the focus group of professionals. It took place in March 2015 on the premises of the Faculty of Medicine and Pharmacy of Poitiers. The target population was composed of professionals from different fields in perinatology, health promotion and environmental health education. The professionals, or future professionals, were a student midwife, a pediatric nurse from a French departmental structure responsible for mothers and their children's protection, a student in prevention psychology, a project leader at the French health care mutual, a project leader at a French association involved in health education and promotion, an organizer of health education workshops and a Ph.D. student in environmental health. Their characteristics are detailed in Appendix A, Table A2. These seven professionals did not know each other before the focus group and had no marked hierarchical links in order to ease each person's speech, which was completely free. Three main questions were posed to this group, as relaunches, during the focus group: (i) "How you would talk about perinatal exposure to endocrine disruptors?"; (ii) "What factors are likely to interfere with the perception of exposure at the time of the interview with a woman, pregnant or not?"; and (iii) "What factors are likely to influence a change in behavior of this exposure to endocrine disruptors?". The focus group lasted 90 min. It was recorded in the presence of an organizer (M.A.-L.) and an observer (J.A.) who was asked to note the physical language of every participant. Idea saturation was searched, until no new information was brought forth, according to focus group methodology. While a private midwife was not able to join the focus group, her ideas were collected during a semi-structured individual interview.

In the qualitative study, analysis of the semi-structured interviews and focus group was processed by examination of the verbatim, in three phases: (i) extraction of all information, (ii) detection of the relevant data and (iii) organization in logic trees. The themes were not identified in advance. The analytical "triangulation" method was chosen. Data were selected and sorted out using the RQDA qualitative analysis software, a CAQDAS-type software (Computer-Assisted Qualitative Data Analysis Software) running on the [R] program (R development core team).

Then, using the information gained from the qualitative study, we constructed a questionnaire to assess women's knowledge toward EDC, attitudes such as EDC risk perception and anxiety, and behaviors to reduce EDC exposure. It comprised 37 questions divided into 4 sections.

The third step consisted in the administration of this questionnaire to pregnant women or in postpartum period.

2.2. Population and Recruitment

A cross-sectional study was performed between 18 August 2015 and 8 April 2016 in French department of Vienne. Women were informed of the study by clinicians, leaflets in participant midwives' offices (in and around the city of Poitiers) and in the 3 maternity units of the department, and on a social network.

Eligible subjects were pregnant women with a singleton pregnancy without complication, or women having given birth and being hospitalized with their healthy newborn in a maternity unit with a vaginal or uncomplicated cesarean delivery, French-speaking and aged 18 or older.

Before each interview, a simple explanation was given concerning the theme of the study. All women gave written informed consent. This study was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Ouest III, reference 2015-A00031-48, date of approval: 19 May 2015).

2.3. Data Collection

For the cross-sectional study, data were collected by a questionnaire in an interview with a researcher in the hospital room for women in postpartum period or in a medical office for pregnant women. The researchers were trained to limit information bias. This questionnaire contained visual analog scales which were scored from 0 at the left extremity to 100 at the right extremity.

Socio-demographic data (age, profession, education level, marital status and parity) and smoking status were collected in medical records.

2.3.1. Knowledge

We explored women's knowledge about EDC, with questions about definition, ability to give some names, source of exposure, way of exposure and knowledge about how to avoid EDC. These items were assessed with closed-questions, except for the knowledge of molecules' names. That allowed us to construct an EDC knowledge score with a maximum of 100 points. We used photo-language® to increase the accessibility of the questions on exposure sources, knowledge of plastic packaging resin identification codes and those to avoid in daily life [20,29,30]. There was also a question on perceived knowledge about EDC assessed with a visual analog scale. After this part, EDC definition such as "chemical mixtures in the environment that possess properties to alter function(s) of the endocrine system" was given to the women.

2.3.2. Attitude: Perception of EDC Risk

Perception of EDC risk for both maternal health and fetal health was then explored in the questionnaire. Questions like "EDC risk for my health is" or "EDC risk for my baby to have a low birth weight is", or also "EDC risk for my baby to have fertility trouble in adulthood is" were assessed by the women on a visual analog scale and in a general way in three grades: null, low or high. Risk assessment "in a general way" relates to *perceived severity*, whereas risk assessment for a given pregnant woman or a given child is considered as *perceived susceptibility*. This part ended by assessing the concept of what a healthy baby is: women were asked to agree or disagree with several statements, for example "a healthy baby has normal weight at birth" [31,32]. Moreover, the hierarchy of risk during pregnancy between genetic and metabolic diseases, infectious diseases, toxic diseases, chemical-related diseases and pregnancy ailments was a subject on which the participants were interrogated.

2.3.3. Behaviors

We evaluated behaviors through cues to action. There were open questions on possible actions to limit EDC exposure like "how do you think you can act?" and questions to assess the efforts to reduce exposure with a visual analog scale.

2.3.4. Anxiety

Women evaluated their own situational anxiety before and after answering the questionnaire on a visual analog scale: the left extremity was for "Not anxious" and the right extremity for "Very anxious". Anxiety in the preceding days and general anxiety were also assessed with the same tool. This approach of measuring both situational and general anxiety trait was inspired by the State-Trait Anxiety Inventory [33,34].

2.4. Statistical Analysis

In the cross-sectional study, continuous variables were expressed as mean, standard deviation (SD) and quartile. Categorical variables were expressed as frequency and percentage. The difference of situational anxiety between after and before administering the questionnaire was used to define the change of anxiety due to the administration of the questionnaire. A paired *t*-test was performed to assess change in anxiety when answering the questionnaire. The change in anxiety was then categorized as "increased anxiety" if the difference was strictly greater than zero point, or "stabilized or decreased anxiety" if this difference was equal to or less than zero point. Continuous variables such as perceived health, general anxiety and knowledge about EDC score were then categorized in quartile according to sample distribution. Bivariate analyses were performed to assess anxiety increasing with factors as age, socio-professional category, perceived health, general anxiety, pregnancy anxiety and knowledge about EDC. A multivariate logistic regression model was applied to assess predictors of increased anxiety. Variables that were associated with anxiety increasing at a p-value of <0.20 in bivariate analysis were included in the model except for age. All analysis was conducted in SAS 9.4 (SAS institute Inc., Cary, NC, USA) and Stata Statistical Software: Release 14 (College Station, TX, USA: StataCorp LP).

3. Results

3.1. Women's Characteristics

Three hundred women were included in the study. Their mean age was 30.9 ± 4.7 years and they had 1.2 ± 1.0 children (Table 1). Sixty-four percent of women were cared for by university hospital, 12.7% by a local hospital maternity, 6.7% by a private clinic and 16.3% by a midwife in an external office (see flow chart in Appendix A, Figure A1). More than half (51%) were pregnant women and 49% were women in postpartum period. Women had mainly (77.0%) a university education level. The mean of perceived health was 80.7 ± 17.6 out of 100.

Table 1. Women's characteristics.

Characteristics		*N*	%
Status			
	Pregnancy	153	51.0
	Postpartum period	147	49.0
Age (years old)			
	Mean ± SD (min–max)	30.9 ± 4.7	(20.5–44.1)
	18–25	33	11.0
	26–35	206	68.7
	>35	61	20.3
Cared for by			
	University hospital	193	64.3
	Local hospital	38	12.7
	Private clinic	20	6.7
	External office	49	16.3

Table 1. *Cont.*

Characteristics	N	%
Educational level *		
Elementary, secondary school	29	10.4
High school	35	12.6
University level	214	77.0
Marital status *		
Married or with a committed partner	272	93.2
Single	20	6.8
Socio-professional category *		
Farmers, Artisans, entrepreneurs, workers, other	59	20.6
Executive and intellectual professions	42	14.6
Intermediate professions	95	33.1
Employees	91	31.7
Renunciation of care utilization before pregnancy		
No	276	92.0
Yes	24	8.0
Parity * (children)		
Mean ± SD (min–max)	1.2 ± 1.0	(0–6)
0	81	27.7
1	119	40.8
≥2	92	31.5
Smoking during pregnancy *		
No	254	87.3
Yes	37	12.7
Perceived health (score from 0 to 100)		
Mean ± SD (min–max)	80.7 ± 17.6	(12–100)
Median (Q1–Q3)	85	(76–93)
General anxiety (score from 0 to 100)		
Mean ± SD (min–max)	32.6 ± 24.3	(0–100)
Median (Q1–Q3)	27	(13–49.5)
Increased general anxiety during pregnancy *		
No	138	46.3
Yes	160	53.7

* Missing data; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.

3.2. Knowledge

In this sample, 54.3% of women had never heard about EDC. The mean score of knowledge of ED was 42.9 ± 9.8 out of 100 (from 13.5 to 75.7). The mean score of perceived knowledge about EDC was 19.0 ± 16.6 out of 100 (from 0.0 to 78.0) (Table 2).

Table 2. Women's knowledge about EDC.

Detailed Knowledge	N	%
Ever heard about EDC		
No	163	54.3
Yes	137	45.7
Knowledge about EDC score mean ± SD (min–max)	42.9 ± 9.8	(13.5–75.7)
Perceived knowledge about EDC mean ± SD (min–max)	19.0 ± 16.6	(0.0–78.0)
Molecule cited		
Pesticides	36	26.3
Bisphenol A	35	25.6
Parabens	33	24.1
Phthalates	8	5.8

Table 2. *Cont.*

Detailed Knowledge	N	%
Nitrates	2	1.5
Heavy metals	2	1.5
Polychlorinated biphenyls	1	0.7
Alkylphenols	1	0.7
Phyto-estrogens	1	0.7
Flame retardants	0	0.0
EDC definition		
Molecule altering the functioning of the body	250	83.3
Drug	131	43.7
Chemical molecule	196	65.3
Molecule produced by the body	131	43.7
Natural molecule	120	40.0
Hormonal molecule	99	33.0
Bacterium	55	18.3
Source of EDC exposure		
Cosmetics	274	91.3
Personal care products	260	86.7
Prepared dishes	255	85.0
Tap water	246	82.0
Cans	241	80.3
Drug	240	80.0
Canned food	232	77.3
Vacuum packed products	204	68.0
Fresh products	168	56.0
Bottled water	135	45.0
Untreated vegetable	84	28.0
Way of EDC exposure		
Food	296	99.0
Skin	265	88.6
Drinking water	264	88.3
Inhalation	228	76.3
Blood	155	51.8
Knowledge of plastic packaging resin identification codes		
No	152	50.7
Yes	148	49.3

EDC: Endocrine Disrupting Chemicals, SD: Standard Deviation.

An EDC was mostly defined as a molecule altering the functioning of the body (83.3%). Sources of EDC exposure most widely named were cosmetics (91.3%). Plastic packaging resin identification codes were unknown by 50.7% of women.

Among the 137 women who had heard about EDC, the EDC cited were primarily pesticides (26.3%), bisphenol A (25.6%) and parabens (24.1%). The average number of EDC named was 0.9 ± 1 (from 0 to 4). Main vectors of information were media (64.2% television, 46.0% magazine, and 38.7% Internet), friends (47.5%), work (37.2%) and health professionals (4.3%). These women felt that information was understandable (80.3%), complex (68.6%), alarmist (67.9%), stressful (56.9%), or overly scientific (33.6%).

3.3. Attitude: Perception of EDC Risk

From pregnant women interviews, risk perception, particularly *perceived susceptibility*, changed with the target (the pregnant woman, her fetus, the future newborn, teenager and adult). Distribution of pregnant women's answers to the question "Do you think there is a risk related to exposure to these chemical molecules for yourself? And for your baby? On a scale from 0 (no risk) to 10 (maximal risk)" is represented in Appendix A, Figure A2. Median notes suggested that women were more perceptive to the risk related to EDC exposure for their child than for themselves (data not shown).

Risk assessment for the women and their children is detailed on Table 3. All women reported general risk related to EDC for women's health but between 3.0% and 25.3% of women considered risk to be null for children health depending on the health issue.

Table 3. EDC risk assessment towards health issues.

Health Issues	Perceived Severity EDC Risk Assessment "in a General Way"						Perceived Susceptibility EDC Risk Assessment for the Women and Their Child
	Null		Low		High		Mean ± SD
	n	%	*n*	%	*n*	%	
Women's health	0	0.0	87	29.1	210	70.9	53.5 ± 22.1
Children's health							
Prematurity	12	4.0	89	29.7	199	66.3	53.0 ± 26.6
Congenital anomaly	9	3.0	72	24.0	219	73.0	51.7 ± 26.9
Allergy	14	4.7	105	35.0	181	60.3	54.4 ± 24.1
Low weight at birth	42	14.0	137	45.7	121	40.3	45.2 ± 25.8
Fertility disorder in adulthood	29	9.7	86	28.7	185	61.7	49.5 ± 27.6
Entering puberty at the right time (not too early or too late)	56	18.7	125	41.7	119	39.7	45.5 ± 27.7
Cancer in adulthood	21	7.0	94	31.3	185	61.7	53.1 ± 26.8
Overweight or obese as a teenager	71	23.7	134	44.7	95	31.7	40.9 ± 25.2
Asthma	38	12.7	107	35.7	155	51.7	50.7 ± 25.8
Immune deficiency	35	11.7	127	42.3	138	46.0	46.9 ± 25.8
Cognitive disorders	71	23.7	137	45.7	92	30.7	41.3 ± 25.1
Behavioral disorders	76	25.3	134	44.7	90	30.0	39.1 ± 25.2
Motor development disorders	62	20.7	127	42.3	111	37.0	41.4 ± 26.8

EDC: Endocrine Disrupting Chemicals; SD: Standard Deviation.

Chemical-related diseases were in fourth position in hierarchy of risk during pregnancy with a score of 72.1 ± 27.7 out of 100 after genetic and metabolic diseases (78.1 ± 24.7 out of 100), infectious diseases (74.4 ± 29.1 out of 100) and toxic diseases (72.5 ± 34.7 out of 100) (data not shown).

3.4. Behaviors

Among the 300 women, mean level of cues to action to reduce their EDC exposure was estimated at 56.9 ± 22.5 out of 100 (from 0 to 100). Women suggested a need to check labels and recycling codes (44.0%), to consume products of organic farming (35.0%), to consume fresh products (31.0%), to reduce consumption of industrial products (26.0%), to consume products from their gardens (23.0%), to use glass containers (21.0%), to reduce use of plastic containers (18.7%), to limit household chemicals (18.0%), to limit consumption of food packaged in cans (14.7%), or to reduce the use of cosmetics (13.3%).

One hundred twenty-one women (40.3%) already used or intended to use chemical-free products during pregnancy and 107 found a solution: 73 (68.2%) were inclined to reduce consumption of industrial products, 67 (62.6%) to use glass containers, 62 (57.9%) to reduce plastic container use, 62 (57.9%) to not heat food in plastic containers with a microwave oven and 61 (57.0%) to reduce consumption of canned food.

The majority of women (92.0%) were ready to change their habits to avoid exposure, but 86.7% considered their habits to be of major importance. Efforts to avoid chemical exposure were estimated at 57.9 ± 20.7 out of 100 (from 0 to 100) for financial efforts, at 55.1 ± 23.9 out of 100 (from 0 to 100) for efforts in terms of time, and at 52.5 ± 24.4 out of 100 (from 0 to 100) for efforts in terms of comfort and, respectively, 44 women (14.7%), 20 (6.7%) and 31 (10.4%) of them were not ready to make these efforts.

One hundred eighty-nine women were inclined (63.0%) to make their own consumer products: 42.3% prepared their meals, 28.0% their desserts, 19.0% their bread and 17.0% their yogurt.

Among the 90 women (30.0%) who neither bought nor wished to buy products from organic farms, the most frequently mentioned reasons were price (48.9%), mistrust in the label (11.3%), low selection (10.0%), habits (7.0%) and accessibility (5.6%).

3.5. Anxiety about EDC Risk

In the cross-sectional study, general anxiety was assessed at 32.6 ± 24.3 out of 100 (from 0 to 100) and 53.7% of women reported increasing anxiety during pregnancy. Mean situational anxiety levels before and after questionnaire were respectively 19.6 ± 19.8 and 27.3 ± 22.2 (Table 4), and the increase was significant ($p < 0.0001$). This was found in all classes of each variable except for the fourth quartile of perceived health and for the second quartile of the knowledge score of EDC. One hundred eighty-six women (62.0%) showed increased anxiety. In bivariate analysis, the probability of increasing anxiety was significantly associated with the fourth quartile of knowledge score (OR = 2.15, 95% CI (1.10–4.17)). Age, perceived health and increased general anxiety during pregnancy were not significantly associated with anxiety about EDC. Moreover, the difference of increasing anxiety was not significant between women who had increased anxiety during pregnancy and those who had not (data not shown). After adjustment on age, perceived health and parity, probability of increasing anxiety with the questionnaire was significantly associated with the fourth quartile of knowledge score (OR = 2.30, 95% CI (1.12–4.71)) and with increased anxiety during pregnancy (OR = 0.57, 95% CI (0.34–0.95)).

Table 4. Predictors of increased situational anxiety after questionnaire.

Characteristics		Women with Increased Anxiety	Probability of Increased Anxiety					
	n	*n* (%)	OR	95% CI	*p*	OR #	95% CI	*p*
Age								
18–25	33	18 (54.5)	Ref			Ref		
26–35	206	126 (61.2)	1.31	(0.63–2.75)	0.472	1.15	(0.53–2.49)	0.727
>35	61	42 (68.9)	1.84	(0.77–4.41)	0.171	1.25	(0.49–3.19)	0.634
Perceived health								
Q1	78	50 (64.1)	Ref			Ref		
Q2	74	45 (60.8)	0.87	(0.45–1.68)	0.675	0.83	(0.41–1.68)	0.610
Q3	80	56 (70.0)	1.31	(0.67–2.54)	0.431	1.31	(0.65–2.66)	0.447
Q4	68	35 (51.5)	0.59	(0.31–1.15)	0.124	0.50	(0.25–1.02)	0.057
Knowledge score on EDC								
Q1	93	53 (57.0)	Ref			Ref		
Q2	63	35 (55.6)	0.94	(0.50–1.80)	0.859	1.15	(0.56–2.36)	0.696
Q3	71	44 (62.0)	1.23	(0.65–2.31)	0.520	1.43	(0.73–2.81)	0.301
Q4	73	54 (74.0)	2.15	(1.10–4.17)	**0.024**	2.30	(1.12–4.71)	**0.023**
Increased anxiety during pregnancy *								
No	138	92 (66.7)	Ref			Ref		
Yes	160	93 (58.1)	0.69	(0.43–1.11)	0.130	0.57	(0.34–0.95)	**0.030**
Parity *								
0	81	48 (59.3)	Ref			Ref		
1	119	69 (58.0)	0.95	(0.54–1.68)	0.857	0.97	(0.53–1.77)	0.915
≥2	92	64 (69.6)	1.57	(0.84–2.94)	0.158	1.81	(0.93–3.55)	0.083

Adjusted Odds Ratio on age, perceived health, knowledge score of ED, increased anxiety during pregnancy and parity; * Missing data; Q: Quartile; OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval; SD: Standard Deviation.

4. Discussion

4.1. Knowledge

This study illustrates the fact that women do not know much about EDC and potential sources of exposure. Moreover, women estimated they had a weak knowledge about EDC. That is concordant with a French local survey on environmental health where 47.4% of subjects interrogated in the general population had not heard about EDC and 68.8% felt that they did not know about their effect on health [35]. It is necessary to inform women about EDC, especially since they want to know its health effects, and consequently make informed choices [36,37]. The most widely named molecules were Pesticides, Bisphenol A and Parabens, which is concordant with a French study [38]. Bisphenol A is

probably largely known because it is banned in baby bottles in France and pesticides are the subject of the greatest concern in environmental health [35].

There are many sources of information about EDC, and women may be overwhelmed by its amount and may perceive varying in quality and accuracy. However, pregnant women take into consideration the value of the source of information before possibly taking action: for example, although media are major vectors of information, they are perceived by women as weak sources [39]. While health professionals are considered as strong sources of information, only 4.3% of women were informed by them about EDC. This can be explained by the lack of information, training and scientific evidence in environmental health mentioned by them in other studies [26,36]. Perinatal health professionals have an important role in protecting pregnant women from chemical exposure because pregnancy is a susceptible period for exposure to EDC, and a majority of persons consider health professionals to be in the best position to answer their questions about environmental health or believe that it is their responsibility to inform them about EDC exposure [35–37]. However, information about environmental exposure prevention exists [19,20], even though is not addressed in the official recommendations.

Health authorities and the government could also serve as a vector, especially since they are considered as strong sources of information [39]. Leaflets to limit exposure to chemical exposure during pregnancy could be given to pregnant women [22].

4.2. Attitude: Perception of EDC Risk

The perception of the risk is a subjective assessment of the probability that a specific type of accident may occur; it shows to what extent the concerned individual estimates the consequences.

In this study, 70.9% of women considered EDC risk as high. That percentage is more elevated than in a recent French study where it was found that 50.4% of the women felt concerned by EDC risk for health [38]. No women reported no risk, which shows that EDC risk exposure was indeed always perceived in our study population.

Through the qualitative study, we identified age and socio-economic category as factor likely both increase and decrease the perception of the risk, depending on the situation. These results should be confirmed by quantitative analyses.

4.3. Behaviors

In this study, the majority of women were ready to change their habits to avoid exposure. Almost half of them proposed at least one action to reduce exposure to chemicals. The most widely cited proposal consisted in checking labels, suggesting that women are aware of the ubiquity of the EDC. Necessary effort in terms of cost, time and comfort was estimated at slightly superior to 50/100 and only a few women were not ready to act accordingly. Cost was identified in some studies as a limited factor [31,37]. Taking these barriers into account is important inasmuch as they can influence a woman's decision. We found that 40% of women already use or intend to use chemical-free products during pregnancy. This change of practice may be associated with the EDC risk perception; a previous study showed that women who consider environmental chemicals as dangerous were more likely to have healthy behaviors [27]. A similar finding has been reported about exposure to tobacco during pregnancy; it has indeed been found that perceived fetal health risk was a predictor of anti-smoking behaviors of pregnant women [40]. This is also concordant with Ashley et al., who found that pregnant women adopt behaviors aimed at reducing EDC exposure after considering factors such as financial cost, legitimacy of the exposure risk and practicality [39].

In this study, the use of glass containers was proposed by almost a quarter of women. In a recent French study including women of childbearing age, the women who cited plastic as a source of exposure used plastic containers as much as women who did not cite it [38] which suggests that it is not because people are aware of the risk that they take action to avoid it. The same findings apply to cosmetics and personal care products, only 13.0% proposed to reduce cosmetic use, even though 91.3%

agreed that they are sources of exposure to EDC. This finding shows that women realize that cosmetics use may be dangerous but probably do not know the risks of using cosmetics during pregnancy and consequently, as was found recently, continue to use them [26].

4.4. Anxiety from ED Questionnaire

In this study, more than a half of the participating women saw their situational anxiety increase as they answered the questionnaire about EDC knowledge, attitudes and behaviors. After adjustment on age, perceived health and parity, the probability of increasing anxiety was associated with better knowledge of EDC and increased general anxiety during pregnancy. This finding may be explained by the fact that women with more knowledge about EDC also have more knowledge about the risks associated with exposure. Barrett et al. found that educated women were more likely to believe that environmental chemicals are dangerous [27]. Moreover, EDC are one of the main subjects of concern in conversations about environmental health [35].

The probability of increasing situational anxiety along with information about EDC was also associated with no increased general anxiety during pregnancy. We found that situational anxiety increases significantly between before and after answering the questionnaire in both groups ("more" and "not more anxious" during pregnancy), but that the difference between these two groups was not significant. We suppose that this finding may be due to a kind of anxiety saturation: women who were already very anxious during pregnancy because of other risks may reach saturation whereas women who were not more anxious can have a greater margin of increase. This hypothesis needs to be confirmed by another study.

However, increased anxiety in women who are not more anxious during their pregnancy was not expected and illustrates the difficulty of informing women about EDC without increasing their anxiety. It is therefore important to take women's knowledge and representations about EDC into account before providing information on EDC in perinatal care.

4.5. Strengths and Limitations of the Study

Since a student midwife conducted the semi-structured interviews, pregnant women were able to identify her as a health professional. This may have led to information bias because of reluctance to candidly express their thoughts and the fear of being judged. This bias, related to a certain social desirability, was also suspected on account of some contradictory answers found within the same interview. However, qualitative studies using semi-structured interviews have proven their efficiency [31,41], and pregnant women are more prone to engage with midwives than with other perinatal professionals [42].

Considering the participants of the focus group, we lacked an obstetrician-gynecologist. Since EDC are seldom approached in their medical practice today [19], as only 20% reported routinely asking about environmental exposures in pregnant women [18], and since the focus group is based on professional experience, it is possible that the presence of such a professional would not have brought new elements. Furthermore, the multi-disciplinary composition of the focus group enabled idea saturation.

The target populations were composed of pregnant women and perinatal and environmental health professionals. Indeed, the global perception of the risks and the associated judgments depended on the socio-economic context and the feeling of belonging to the same group [43]. Considering these cultural considerations, relevant to both pregnant women and professionals, the results of this study can be extended only to target populations presenting the same cultural and socio-economic characteristics.

This cross-sectional study presents some limitations. It may have a selection bias because its participants were volunteers, and we did not compare the women who participated in this study with those who did not wish to participate. Generalizing these results to the French population should be

undertaken with the utmost caution. However, it was a multicenter study involving all maternity units in the department.

While many researchers conducted interviews of women, we intended to limit information bias by the researchers' training and giving them a guide for investigator, so that the course of the interview was the same for all the women.

5. Conclusions

Our study provides important information on: (i) women's low knowledge about sources of exposure and risks related to exposure to EDC; (ii) attitudes with EDC risk perception; (iii) women's behaviors; and (iv) the anxiety generated by EDC.

Communication on this public health subject is likely to increase women's situational anxiety. Our findings should induce health care providers to advise women about EDC and environmental exposure, based on their knowledge and representations about EDC, taking their cues to action into consideration, and taking care to avoid increasing their anxiety.

Acknowledgments: The authors wish to thank the "Fondation de France" for its financial support. The authors would also like to thank Adeline Valliccioni, midewife student, Nathalie Morin from Mutualité française Poitou-Charentes, Christophe Malvault from IREPS and Sylvie Bonniol from PMI. The authors also thank Jimmy Ardouin (J.A.), Amélie Cant, Camille Gatien and Alexia Koudou, Master's students at the University of Poitiers for their active contribution to the focus group and its analysis. The authors thank Sandy Bertin, Louise Mignet and Marion Gorgun for their participation in the administration of the questionnaire. Finally, the authors thank Jeffrey Arsham, native English Professor at the University of Poitiers, for his help in the English translation of this publication.

Author Contributions: S.R. and C.D.-M. contributed equally to this work; M.A.-L., V.M., S.Ra. and DisProSE Group conceived and designed the experiments; M.A.-L. and S.R. performed the experiments; M.A.-L., S.R., C.D.-M., J.B.H. and L.E. analyzed the data; S.R. and C.D.-M. contributed reagents/materials/analysis tools; and S.R. and C.D.-M. wrote the paper.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The founding sponsor had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, and in the decision to publish the results.

Appendix A

Table A1. Characteristics of semi-structured individual interviews participants.

Characteristics	Interviews of Pregnant Women
	N = 12
Age (years)	
18–24	3
25–29	3
30–34	3
>35	3
Employment status of pregnant women	
Unemployed	2
Artisan, Merchant, Business leader	1
Executive, Intellectual profession	2
Intermediate profession	2
Employed	5
Employment status of the husband or partner	
Unemployed	1
Artisan, Merchant, Business leader	1
Executive, Intellectual profession	4
Intermediate profession	1
Employed	5

Table A1. *Cont.*

Characteristics	Interviews of Pregnant Women
	N = 12
Place of residence	
Urban	7
Rural	5
Accommodation type	
House	10
Apartment	2
Primiparity	
No	4
Yes	8

Table A2. Characteristics of the focus group participants.

	Gender	Profession	Workplace
1	Female	Midwife (student)	University Hospital
2	Female	Pediatric nurse	French departmental structure responsible for mothers and their children's protection
3	Female	Prevention psychology (student)	French association involved in health education and promotion
4	Female	Project leader	French health care mutual
5	Female	Workshop organizer	French health care mutual
6	Male	Project leader	French association involved in health education and promotion
7	Male	PhD student	University Hospital

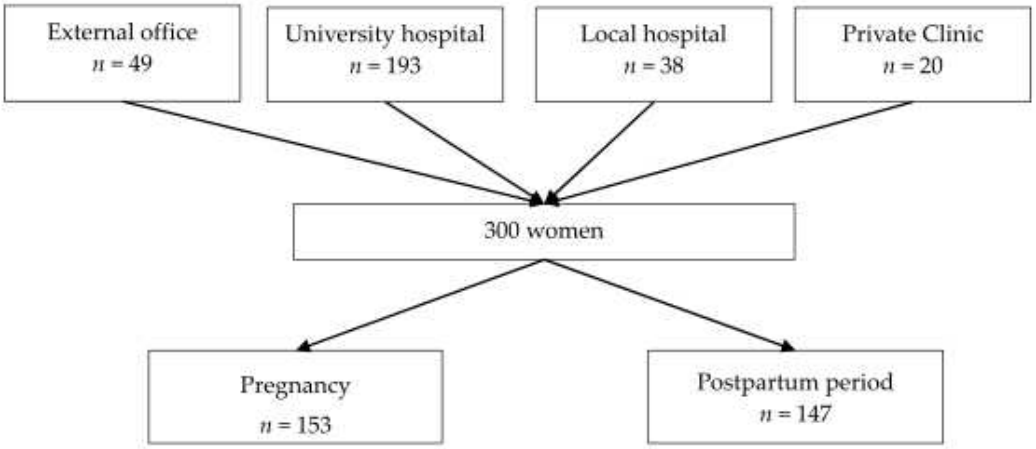


Figure A1. Flowchart of the quantitative study population.

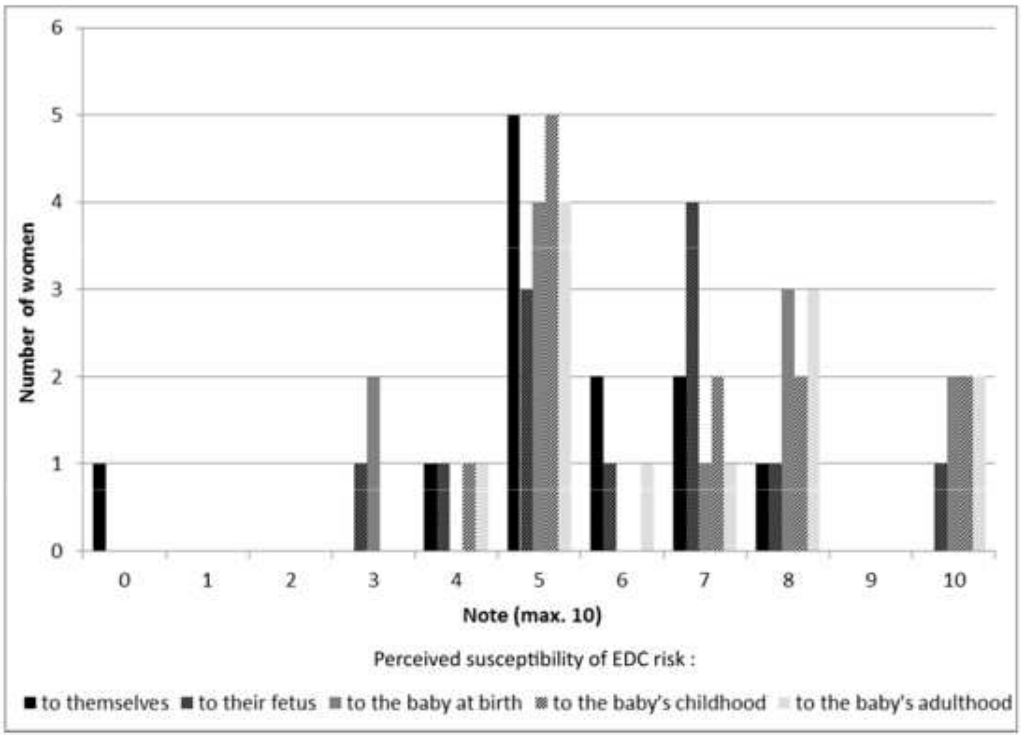


Figure A2. Distribution of pregnant women's perceived susceptibility to endocrine disrupting chemicals (EDC) risk exposure (qualitative study, $n = 12$).

References

1. Barouki, R.; Gluckman, P.D.; Grandjean, P.; Hanson, M.; Heindel, J.J. Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health. *Environ. Health Glob. Access Sci. Source* **2012**, *11*, 42. [CrossRef] [PubMed]
2. World Health Organization Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. 2015. Available online: http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/ (accessed on 20 July 2017).
3. Bergman, A.; Heindel, J.; Jobling, S.; Kidd, K.; Zoeller, T. *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2012; ISBN 978-92-4-150503-1.
4. Chou, W.-C.; Chen, J.-L.; Lin, C.-F.; Chen, Y.-C.; Shih, F.-C.; Chuang, C.-Y. Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: A birth cohort study in Taiwan. *Environ. Health Glob. Access Sci. Source* **2011**, *10*, 94. [CrossRef] [PubMed]
5. Mortensen, M.E.; Calafat, A.M.; Ye, X.; Wong, L.-Y.; Wright, D.J.; Pirkle, J.L.; Merrill, L.S.; Moye, J. Urinary concentrations of environmental phenols in pregnant women in a pilot study of the National Children's Study. *Environ. Res.* **2014**, *129*, 32–38. [CrossRef] [PubMed]
6. Migeot, V.; Dupuis, A.; Cariot, A.; Albouy-Llaty, M.; Pierre, F.; Rabouan, S. Bisphenol A and its chlorinated derivatives in human colostrum. *Environ. Sci. Technol.* **2013**, *47*, 13791–13797. [CrossRef] [PubMed]
7. Takahashi, O.; Oishi, S. Disposition of orally administered 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol A) in pregnant rats and the placental transfer to fetuses. *Environ. Health Perspect.* **2000**, *108*, 931–935. [CrossRef] [PubMed]
8. Veiga-Lopez, A.; Kannan, K.; Liao, C.; Ye, W.; Domino, S.E.; Padmanabhan, V. Gender-Specific Effects on Gestational Length and Birth Weight by Early Pregnancy BPA Exposure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100*, E394–E403. [CrossRef] [PubMed]
9. Newbold, R.R.; Padilla-Banks, E.; Jefferson, W.N.; Heindel, J.J. Effects of endocrine disruptors on obesity. *Int. J. Androl.* **2008**, *31*, 201–208. [CrossRef] [PubMed]

10. Legler, J.; Fletcher, T.; Govarts, E.; Porta, M.; Blumberg, B.; Heindel, J.J.; Trasande, L. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100*, 1278–1288. [CrossRef] [PubMed]
11. Barua, S.; Junaid, M.A. Lifestyle, pregnancy and epigenetic effects. *Epigenomics* **2015**, *7*, 85–102. [CrossRef] [PubMed]
12. Maitre, L.; Fthenou, E.; Athersuch, T.; Coen, M.; Toledano, M.B.; Holmes, E.; Kogevinas, M.; Chatzi, L.; Keun, H.C. Urinary metabolic profiles in early pregnancy are associated with preterm birth and fetal growth restriction in the Rhea mother-child cohort study. *BMC Med.* **2014**, *12*, 110. [CrossRef] [PubMed]
13. Kalkbrenner, A.E.; Schmidt, R.J.; Penlesky, A.C. Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: A review of the epidemiological evidence. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care* **2014**, *44*, 277–318. [CrossRef] [PubMed]
14. Gascon, M.; Casas, M.; Morales, E.; Valvi, D.; Ballesteros-Gómez, A.; Luque, N.; Rubio, S.; Monfort, N.; Ventura, R.; Martínez, D.; et al. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2015**, *135*, 370–378. [CrossRef] [PubMed]
15. Ferguson, K.K.; Peterson, K.E.; Lee, J.M.; Mercado-García, A.; Blank-Goldenberg, C.; Téllez-Rojo, M.M.; Meeker, J.D. Prenatal and peripubertal phthalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* **2014**, *47*, 70–76. [CrossRef] [PubMed]
16. Cohn, B.A.; La Merrill, M.; Krigbaum, N.Y.; Yeh, G.; Park, J.-S.; Zimmermann, L.; Cirillo, P.M. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100*, 2865–2872. [CrossRef] [PubMed]
17. French National Authority for Health French National Authority for Health—Improving Information Provision for Pregnant Women. 2005. Available online: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_454394/fr/comment-mieux-informer-les-femmes-enceintes (accessed on 20 July 2017).
18. Stotland, N.E.; Sutton, P.; Trowbridge, J.; Atchley, D.S.; Conry, J.; Trasande, L.; Gerbert, B.; Charlesworth, A.; Woodruff, T.J. Counseling Patients on Preventing Prenatal Environmental Exposures—A Mixed-Methods Study of Obstetricians. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e98771. [CrossRef] [PubMed]
19. Di Renzo, G.C.; Conry, J.A.; Blake, J.; DeFrancesco, M.S.; DeNicola, N.; Martin, J.N.; McCue, K.A.; Richmond, D.; Shah, A.; Sutton, P.; et al. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **2015**, *131*, 219–225. [CrossRef] [PubMed]
20. Sathyanarayana, S.; Focareta, J.; Dailey, T.; Buchanan, S. Environmental exposures: How to counsel preconception and prenatal patients in the clinical setting. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2012**, *207*, 463–470. [CrossRef] [PubMed]
21. Habert, R. Impact des facteurs environnementaux sur la reproduction masculine (Impact of environment factors on male reproduction). *La Lettre du Gynécologue* **2014**, *390*, 16–21.
22. Expecting a Baby? A Practical Guide for Women Who Are Planning To Be or Are Pregnant. 2012. Available online: http://www.wecf.eu/english/articles/2012/04/broshure-expecting-a-baby.php (accessed on 20 July 2017).
23. Ferrari, R.M.; Siega-Riz, A.M.; Evenson, K.R.; Moos, M.-K.; Carrier, K.S. A qualitative study of women's perceptions of provider advice about diet and physical activity during pregnancy. *Patient Educ. Couns.* **2013**, *91*, 372–377. [CrossRef] [PubMed]
24. Nesting. 2014. Available online: http://www.projetnesting.fr/ (accessed on 20 July 2017).
25. Lang, C.; Fisher, M.; Neisa, A.; MacKinnon, L.; Kuchta, S.; MacPherson, S.; Probert, A.; Arbuckle, T.E. Personal Care Product Use in Pregnancy and the Postpartum Period: Implications for Exposure Assessment. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2016**, *13*, 105. [CrossRef] [PubMed]
26. Marie, C.; Cabut, S.; Vendittelli, F.; Sauvant-Rochat, M.-P. Changes in Cosmetics Use during Pregnancy and Risk Perception by Women. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2016**, *13*, 383. [CrossRef] [PubMed]
27. Barrett, E.S.; Sathyanarayana, S.; Janssen, S.; Redmon, J.B.; Nguyen, R.H.N.; Kobrosly, R.; Swan, S.H.; TIDES Study Team. Environmental health attitudes and behaviors: Findings from a large pregnancy cohort study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2014**, *176*, 119–125. [CrossRef] [PubMed]
28. Rosenstock, I.M.; Strecher, V.J.; Becker, M.H. Social learning theory and the Health Belief Model. *Health Educ. Q.* **1988**, *15*, 175–183. [CrossRef] [PubMed]
29. Halden, R.U. Plastics and Health Risks. *Annu. Rev. Public Health* **2010**, *31*, 179–194. [CrossRef] [PubMed]

30. Jeddi, M.Z.; Rastkari, N.; Ahmadkhaniha, R.; Yunesian, M. Endocrine disruptor phthalates in bottled water: Daily exposure and health risk assessment in pregnant and lactating women. *Environ. Monit. Assess.* **2016**, *188*, 534. [CrossRef] [PubMed]
31. Che, S.-R.; Barrett, E.S.; Velez, M.; Conn, K.; Heinert, S.; Qiu, X. Using the Health Belief Model to Illustrate Factors That Influence Risk Assessment during Pregnancy and Implications for Prenatal Education about Endocrine Disruptors. *Policy Futures Educ.* **2014**, *12*, 961–974. [CrossRef]
32. Heaman, M.I.; Gupton, A.L. Psychometric testing of the Perception of Pregnancy Risk Questionnaire. *Res. Nurs. Health* **2009**, *32*, 493–503. [CrossRef] [PubMed]
33. Gauthier, J.; Bouchard, S. Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger (A French-Canadian adaptation of the revised version of Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory). *Can. J. Behav. Sci. Rev. Can. Sci. Comport* **1993**, *25*, 559–578. [CrossRef]
34. Marteau, T.; Bekker, H. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State—Trait Anxiety Inventory (STAI). *Br. J. Clin. Psychol.* **1992**, *31*, 301–306. [CrossRef] [PubMed]
35. Nouvelle-Aquitaine, D. Le Baromètre 2015 Santé-Environnement (Barometer 2015—Health and Environment). 2016. Available online: http://www.nouvelle-aquitaine.developpement-durable.gouv.fr/le-barometre-2015-sante-environnement-a1221.html (accessed on 20 July 2017).
36. Sharma, S.; Ashley, J.M.; Hodgson, A.; Nisker, J. Views of pregnant women and clinicians regarding discussion of exposure to phthalate plasticizers. *Reprod. Health* **2014**, *11*, 47. [CrossRef] [PubMed]
37. Lane, A.; Goodyer, C.G.; Rab, F.; Ashley, J.M.; Sharma, S.; Hodgson, A.; Nisker, J. Pregnant Women's perceptions of exposure to brominated flame retardants. *Reprod. Health* **2016**, *13*, 142. [CrossRef] [PubMed]
38. Jacquey, A. Evaluation des Connaissances des Femmes en âge de Procréer sur les Perturbateurs Endocriniens (Knowledge Assessment of Women of Childbearing Age about Endocrine Disruptors). 2016. Available online: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01427239 (accessed on 4 September 2017).
39. Ashley, J.M.; Hodgson, A.; Sharma, S.; Nisker, J. Pregnant women's navigation of information on everyday household chemicals: Phthalates as a case study. *BMC Pregnancy Childbirth* **2015**, *15*, 312. [CrossRef] [PubMed]
40. Lai, M.-C.; Chou, F.-S.; Yang, Y.-J.; Wang, C.-C.; Lee, M.-C. Tobacco Use and Environmental Smoke Exposure among Taiwanese Pregnant Smokers and Recent Quitters: Risk Perception, Attitude, and Avoidance Behavior. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2013**, *10*, 4104–4116. [CrossRef] [PubMed]
41. Boissonnot, R. Risques Sanitaires et Perception Chez les Agriculteurs Utilisateurs de Produits Phytopharmaceutiques. Alimentation et Nutrition (Health Risks and Perception among Farmers Users of Plant Protection Products. Food and Nutrition). 2014. Available online: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01136658 (accessed on 4 September 2017).
42. Abtey, C. La Confiance chez les Femmes Primipares de la Grossesse au Post-Partum (Confidence in Primiparous Women from Pregnancy to Post-Partum). 2008. Available online: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00347470 (accessed on 4 September 2017).
43. Tansey, J.; O'Riordan, T. Cultural theory and risk: A review. *Health Risk Soc.* **1999**, *1*, 71–90. [CrossRef]

© 2017 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

ANNEXE 9 : DETERMINANTS OF RISK PERCEPTION RELATED TO EXPOSURE TO ENDOCRINE DISRUPTORS DURING PREGNANCY: A QUALITATIVE AND QUANTITATIVE STUDY ON FRENCH WOMEN (SOUMIS)

International Journal of
Environmental Research and Public Health

MDPI

Article

Determinants of risk perception related to exposure to endocrine disruptors during pregnancy: a qualitative and quantitative study on French women

Steeve Rouillon [1,2,3], Houria El Fellah El Ouazzani [1,3], Sylvie Rabouan [1,2], Virginie Migeot [1,2,3] and Marion Albouy-Llaty [1,2,3]*

[1] INSERM, University Hospital of Poitiers, University of Poitiers, Clinical Investigation Center 1402, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers CEDEX, France ; steeve.rouillon@univ-poitiers.fr (S.R.); houria.el.fellah.el.ouazzani@univ-poitiers.fr (H. E.-F. E.-O.); sylvie.rabouan@univ-poitiers.fr (S.Ra.); virginie.migeot@univ-poitiers.fr (V.M.); marion.albouy-llaty@chu-poitiers.fr (M. A.-L.)
[2] Faculty of Medicine and Pharmacy, University of Poitiers, 6 rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, France
[3] Department of Public Health, BioSPharm Pole, University Hospital of Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers CEDEX, France
* Correspondence: marion.albouy-llaty@chu-poitiers.fr; Tel.: +33-549-443-323

Received: date; Accepted: date; Published: date

Abstract: Endocrine disruptors (EDC) are known as environment exposure factors. However, they are rarely reported in clinical practice of health professionals, particularly during pregnancy, even though many health consequences are associated with them. The objectives were to estimate the risk perception of pregnant women related to EDC exposure and to evaluate its determinants. A qualitative study based on the Health Belief Model was carried out through interviews of pregnant women and focus group with perinatal, environmental health and prevention professionals in 2015 in the city of Poitiers, France. Then, determinants of risk perception were included in a questionnaire administered on 300 women in perinatal period through a quantitative study. Eventually, appropriate scores were created. Perception of EDC risk was defined as perceived severity for different stages of the infant's development and perceived susceptibility to EDC exposure. Its determinants reported in the qualitative study were: age, strong maternal figure, socio-professional category, level of knowledge, and involuntariness of exposure. Age and level of knowledge were confirmed in our statistical model as determinants. Mean score of EDC risk perception was 55.0 ± 18.3 on 100 points. Our study will guide healthcare providers when advising pregnant women about EDC and environmental exposure. Our score for perceived EDC risk and assessment of its known determinants may be used to assess the impact and the relevance of prevention programs dedicated to reducing exposure to EDC during pregnancy.

Keywords: endocrine disruptor; risk perception; exposure; pregnancy

1. Introduction

The *in utero* period is particularly susceptible to the impact of nutritional and environmental factors on fetuses' and children's development, with long-term health consequences [1]. Some of these environmental factors are endocrine disruptors (EDC) [2]. EDC are widely distributed in our environment, and Bisphenol A in plastics, its chlorinated derivatives in tap water and parabens in personal care products are some known examples [3–5]. Due to the transplacental transfer of these molecules, fetuses and children are particularly vulnerable [6]. Indeed, EDCs have been found in numerous biological matrices, as maternal serum [7] and cord blood [8], placenta [9], urine of pregnant women and newborns [10–12] and colostrum [13]. Many diseases and disorders are considered as being related to prenatal exposure to EDC, as fetal development disorders associated

with low birth weight [14,15], prematurity [16,17], neurobehavioral disorders as autism and obsessive-compulsive disorders [18,19], loss of intelligence quotient points [20], allergies [21] pubescent development disorders [17] and congenital abnormalities [22–24]. An exposure to EDC is also likely to cause breast cancers [25] and clear cell adenocarcinomas [26–28] in offspring of exposed individuals. Moreover, EDC effects may be increased when in mixes [29–32].

Fully aware of the state of vulnerability of pregnancy , the health professionals provide ample advice for pregnant women, but rarely about EDC, particularly in France [33]. In the US, only 20% of the obstetricians reported routinely asking about environmental exposures [34]. However, gynecologists are beginning to get involved [35] and some recommendations about EDC to be given to pregnant women are currently suggested [36,37]. These recommendations or advice may be customized, thereby taking the pregnant women's perception of EDC into account, as is already done for other subjects [38].

Studies on risk perception use to rely on qualitative methods; however, assessing risk perception also requires the creation of scores. That is why we have conducted a qualitative study, followed by a quantitative study aimed at estimating EDC risk perception in this population and at evaluating its determinants during pregnancy.

To our knowledge, as of now no study assessed EDC risk perception, through a score, and its determinants in French pregnant women.

2. Materials and Methods

2.1. Theoretical framework

As in a previous study we published [39], we used a theoretical model of health behavior dedicated to risk perception: the Health Belief Model (HBM) in which severity, susceptibility, benefits, barriers, and cues to action act as determinants of the probability of health behavior change [40]. We have explored severity and susceptibility as key components of risk perception.

In the qualitative section, semi-structured interviews [41] and a focus group were carried out. Then, a composite EDC risk perception score was created and selected determinants were included in one part of a psycho-social questionnaire. EDC risk perception score and its determinants were analyzed in the quantitative section through administration of the questionnaire.

2.2. Study settings

Settings of the qualitative and quantitative sections were detailed in a previous study conducted by our team [39].

2.2.1. Participant sampling

The target population for semi-structured interviews was composed of adult pregnant women, speaking French, and who were consulting for monitoring of a pregnancy at the University Hospital of Poitiers or in an independent midwifery practice in Poitiers in 2014. From medical records, a panel was formed taking age, gender and type of housing into account in order to obtain a diversified range of pregnant women. The focus group was composed of professionals from different aspects of perinatal and environmental health education; perinatal period, of health promotion and environmental health: a student midwife, a pediatric nurse, a student in prevention psychology, a project leader at a mutual insurance company, a project leader at a French association which acts in health education and promotion, an organizer of health education workshops and a PhD student in environmental health. Participants in our quantitative study were pregnant women without complication, or hospitalized women for whom delivery took place in a maternity unit with a vaginal or uncomplicated cesarean delivery and with a healthy newborn. They were 18 years old or more and spoke French.

2.2.2. Methods of approach

Before each semi-structured interview of the qualitative part, a simple explanation was on about the theme of the study. A written consent form was filled out and collected. The professionals or future professionals did not know each other before the focus group. Women participating in our qualitative study were informed of the study by clinicians, leaflets in participant midwives' offices (in and around the city of Poitiers, France) in the three maternity units of the department, and on a social network. All women gave informed written consent.

2.2.3. Sample size

The panel for the semi-structured interviews was composed of 12 pregnant women. A total of seven people, without any marked hierarchical link between them participated in the focus group in order to facilitate the participation of each person, which was completely free. Three hundred women agreed to participate in the quantitative study: 153 were pregnant and 147 women were in the postpartum period.

2.2.4. Data collection

During the semi-structured interviews pregnant women answered the question: "What is your level of concern about exposure to these molecules in a general way? On a scale from 0 (no risk) to 10 (maximal risk)", to assess perceived severity. Perceived susceptibility was assessed with the question: "Do you think there is a risk related to exposure to these chemical molecules for yourself? And for your baby? On a scale from 0 (no risk) to 10 (maximal risk)". The interviews were recorded once in an audio file. They were manually transcribed afterwards. The length of each interview was about 1h. All data were processed anonymously. Verbatims were not given to the women. Idea saturation was sought out.

Three main questions were addressed to the focus group participants, as relaunches, during the focus group session: (i) "How would you talk about perinatal exposure to endocrine disruptors?"; (ii) "What factors are likely to interfere with exposure perception at the time of the interview with a woman?"; and (iii) "What factors are likely to influence a change in behavior concerning exposure to endocrine disruptors?". The focus group session lasted 90 minutes and was recorded in the presence of an organizer and an observer who was asked to note the physical language of every participant. Idea saturation was sought out, until no new information was brought forth, according to focus group methodology.

Regarding the quantitative study, data were collected by a questionnaire with a researcher. The researchers were trained to limit information bias. Socio-demographic data (age, profession, education level, marital status and parity) and smoking status were collected in medical records.

2.2.5. Setting

The semi-structured interviews took place in December 2014 in a confidential space, and were conducted by the same person (V.A.). The partner or a reliable friend or relative of the pregnant woman was sometimes present. Our focus group session took place in March 2015 on the premises of the Faculty of Medicine and Pharmacy of Poitiers. Our quantitative study was performed between 18 August 2015 and 8 April 2016 in French department of Vienne. Questionnaire was administered in the hospital room (postpartum women) or in a medical office (pregnant women).

2.3. *Analysis*

Analysis of the interviews and focus group was processed by examination of the verbatim, in three phases: extraction of information, detection of the relevant data and organization in logic trees. The "triangulation" analytical method was chosen; data were selected and sorted out using a CAQDAS-type software (Computer-Assisted Qualitative Data Analysis Software) called RQDA, a qualitative analysis software running on the [R] program (R development core team). The themes were not identified in advance. Our EDC risk perception score was created using the relevant elements from the qualitative data. It is composed of two sub-categories: perceived severity and

perceived susceptibility. Each sub-category gave a sub-score out of 100 points. Items for each sub-score are detailed in Appendix A (Figures A1 and A2.). The final score of EDC risk perception represented the mean of both sub-scores, out of 100 points and was expressed as a continuous variable.

Continuous variables were expressed as mean, standard deviation (SD) and quartile. Categorical variables were expressed as frequency and percentage. Variables that were associated with the score of EDC risk perception at a p-value of <0.20 in bivariate analysis were included in the model.

Quantitative analysis from 300 women in perinatal period was carried out with SAS 9.4 (SAS institute Inc., Cary, NC, USA) and Stata Statistical Software: Release 14 (College Station, TX, USA: StataCorp LP) using the ANOVA procedure for bivariate analysis and the GLM (General Linear Model) procedure for multivariate analysis. Bivariate analyses were performed to assess the relationship between EDC risk perception and the determinants we had selected from the quantitative study. A generalized linear model was applied to assess predictors of EDC risk perception.

Some of the data from our psycho-social questionnaire were also included in the statistical analysis, such as multidimensional health locus of control scores [42,43], self-esteem score [44], an item for invisibility of exposure, a knowledge score of EDC created by our team [39], a perceived health and a perceived anxiety trait.

3. Results

3.1. Characteristics of populations

The sociodemographic data of pregnant women who participated in the qualitative study are detailed in Appendix, table A.1. Their mean age was 29 ± 7 years and 66% had not have children before.

Characteristics of health professionals who participated in the focus group are detailed in Appendix, table A.2. They were five females and two males. A gynecologist-obstetrician and an independent midwife were not able to join the focus group. Characteristics of women in perinatal period who agreed to participate in the quantitative study are detailed in Table 1. About 51% of the women were pregnant, most were cared for at the university hospital, their mean age was 31 ± 5 years, and majority of them had a university level of education.

Table 1. Characteristics of women in perinatal period who participated in the quantitative part of the study (N=300) [39].

Characteristics	N	%
Status		
Pregnancy	153	51.0
Postpartum period	147	49.0
Cared for by		
University hospital	193	64.3
Local hospital	38	12.7
Private clinic	20	6.7
External office	49	16.3
Age (years old)		
18–25	33	11.0
26–35	206	68.7
>35	61	20.3
Educational level		
Missing data	22	7.3
Elementary, secondary school (N, %)	29	9.7

High school (N, %)	35	11.7
University level (N, %)	214	71.3

3.2. *EDC risk perception*

3.2.1. Perceived severity

The notes given on perceived severity by the 12 pregnant women in semi-structured interviews ranged from 0 to 9 and the median was 6.5. In the quantitative study, mean score of perceived severity was 62 ± 21 on 100 points and ranged from 14 to 100 points.

3.2.2. Perceived susceptibility

The notes given on perceived severity by the 12 pregnant women in semi-structured interviews were analyzed in a previous study [39] and the perceived susceptibility changed according to the target (the pregnant woman, her fetus, the future newborn, teenager and adult). Median notes suggested that women were more receptive to the risk related to EDC exposure for their child (from 6.0 to 6.5 points) than for themselves (5.0 points). In the quantitative study, mean score of perceived susceptibility was 48 ± 20 on 100 points and ranged from 7 to 98 points.

3.2.3. Score of EDC Risk perception

Extracts from the verbatim helping to define EDC risk perception are detailed in Table 2.Mean risk perception score was 55 ± 18 on 100 points and ranged from 13 to 97 points.

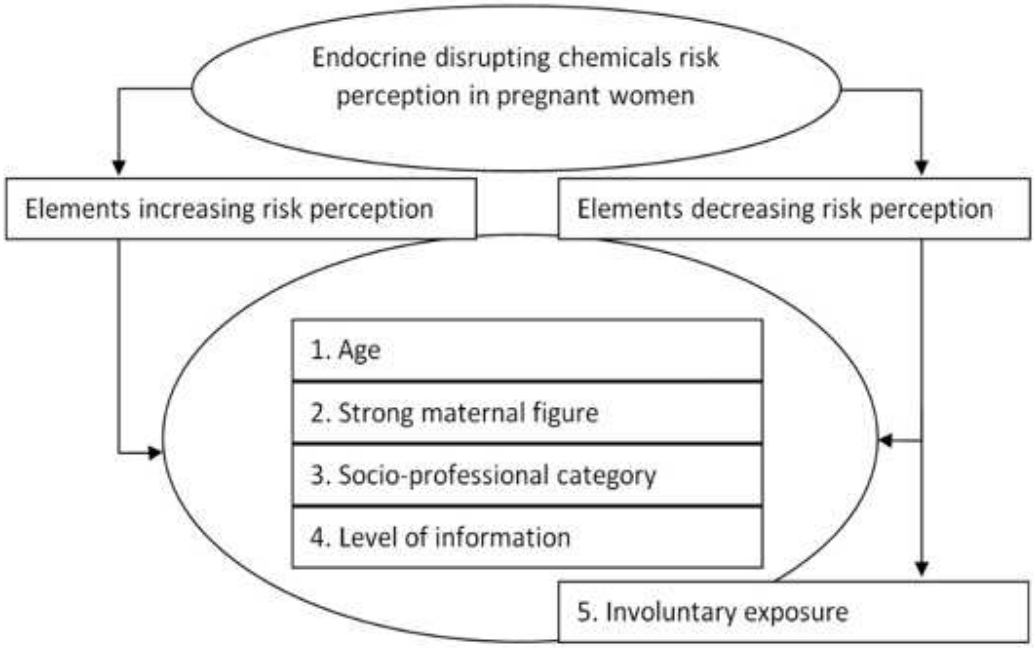
Table 2. Relevant extracts of verbatim obtained in the qualitative study defining EDC risk perception.

Verbatim
"[…] when you apply a cream on your skin and you have an allergy, maybe this is due to parabens or perfume […], these are things to be avoided" (FG).
"As I am allergic to parabens, every time I buy a cosmetic product or a personal hygiene product, […], I always look at the label" (PW No. 2).
"Pregnant women talked about the fear that their child would be likely to develop allergies" (FG).
"Pregnant women didn't really evoke the low birth weight" (FG)
"It [EDC] is not good because according to them [pregnant women] it goes to the blood, and it is bad for the health" (FG)
"[pregnant women] really have the impression that the skin is a barrier, so nothing can pass through it" (FG)

FG: Focus Group; PW: Pregnant Woman

3.3. *Determinants of EDC risk perception*

We identified two categories of determinants through the qualitative study: determinants increasing the perception of perinatal EDC risk in pregnant women, and determinants decreasing that perception. Some of them appeared to both increased and decreased EDC risk perception and were called "ambivalent determinants". Age, the presence of a strong maternal figure in the entourage of pregnant women, the socio-professional category and the level of information about EDC were ambivalent whereas involuntary exposure was found to decrease EDC risk perception (Figure 1).



196

197 **Figure 1.** Determinants found from endocrine-disrupting chemicals (EDC) risk
198 perception.Ambivalent determinants (1., 2., 3., 4.) are in the central circle, whereas 5. decreases EDC
199 risk perception. EDC: Endocrine-Disrupting Chemicals

200 Extracts from the verbatim helping to define determinants EDC risk perception are
201 summarized in Table 3.

202 **Table 3.** Extracts of verbatim used to select determinants of EDC risk perception obtained from the
203 qualitative study.

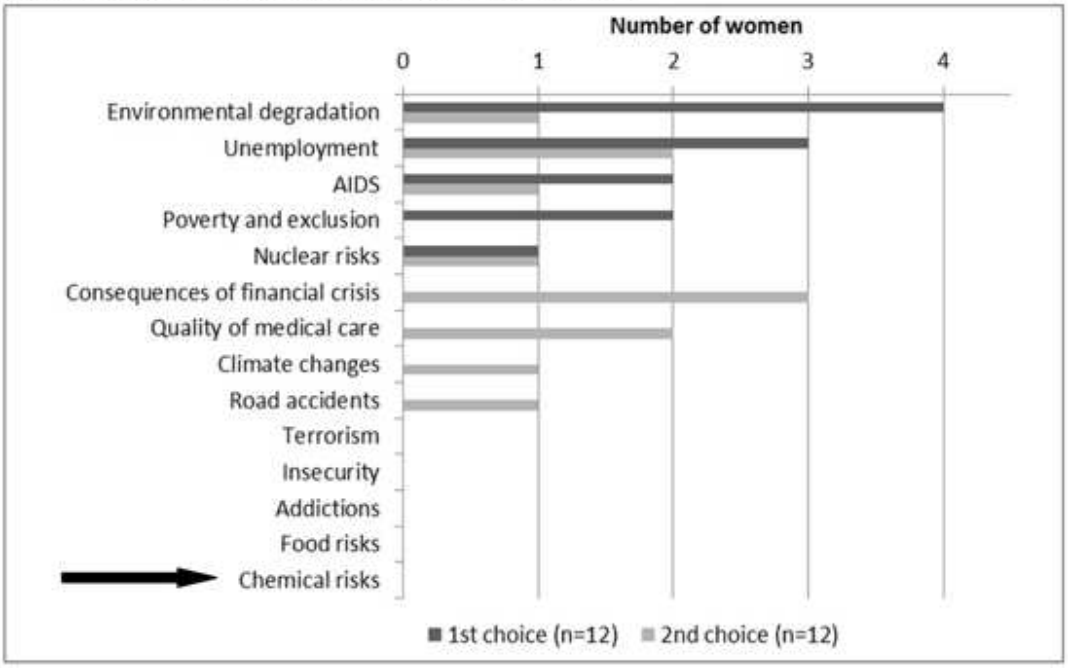
Determinants	Verbatim
Age	*"the more the women are advanced in age, in pregnancies, the more likely they are to be concerned about that, because they take time to read and get informed"* (FG, participant No. 1).
	"[A young woman] has other concerns, such as unwanted pregnancies among those with precarious social backgrounds" (FG, participant No.2).
Strong maternal figure	*"So, it is always the mom who has, I think, a big influence on pregnant woman, the patient's mother really has an advisory role and sometimes she is more listened to than the midwife"* (FG, participant No. 1)
	"[…] not necessarily towards their mother, but a strong maternal figure anyway" (FG, participant No. 1)
	"because the mother already had children, she knows what to do in such or such a case" (FG, participant No. 1).
	"What were you told, my girl? I had many children and had no problems with that, it doesn't matter" (FG, participant No. 6).
Socio-economic category	*"Regarding bisphenol-A, the moms who came to see me to ask what can be used as baby bottles, they were people with a higher socio-economic level"* (FG, participant No. 2).

	"the (women with) lower socio-economic background used more canned food" (FG, participant No. 2). The interviewed women with a higher intellectual or intermediate profession consumed little canned food, whereas the unemployed women admitted to consuming cans of food, without indicating the frequency. - We found that unemployed women cooked some of their food in microwave oven, in plastic containers, whereas women having a higher intellectual profession avoided it.
Level of information: - Level of knowledge about EDC - Media visibility	*"bisphenol-A, they [pregnant women] understand, because there was the big issue with it, there were the baby bottles made of bisphenol-A"* (FG, participant No. 1); *"[parabens] were mediatized as bad products and people tried to remove them as best they could"* (PW No. 12, about cosmetics containing parabens) *"we have seen that bisphenol-A is now forbidden"* (PW No. 4). *"The communication of manufacturers on labels without parabens, or without bisphenol A, is contributory [to heightened EDC risk perception]"* (FG, participant No. 5). Mediatized information about EDC was perceived by pregnant women as: Stressful: *"[…] Scientific considerations, which can also be stressful, even counterproductive"* (FG, participant No. 7). Incomprehensible: *"It still raises a problem for them because labels are incomprehensible"* (FG, participant No. 1), *"I find it is really hard to analyze labels"* (PW No. 4, about choice of cosmetics).
Invisibility and ubiquity of EDC exposure (Involuntary exposure)	*"It [EDC] is less visible [than alcohol or tobacco], on the bottle we can see it, on the pack of cigarettes we can see it"* (FG, participant No. 1). *"It [EDC] can be toxic, like cigarettes, tobacco, alcohol, but it is less visible"* (FG, participant No. 2). *"Tobacco is smoked; alcohol is drunk, whereas for the EDC we cannot talk about "air consumption" or "container consumption" and it makes a big difference"* (FG, participant No. 2). *"That is what is stressful about them [of EDC], that is to say we do not know, we do not see"* (FG, participant No. 1)

FG: Focus Group; PW: Pregnant Woman

The level of knowledge seemed to be associated with the mediatization of EDC exposure. So, Labels on cosmetic products and personal hygiene products seemed to increase EDC risk perception. Mediatized information about EDC was perceived by pregnant women as stressful and incomprehensible. Moreover, EDC exposure risk was perceived as weak compared to the hierarchy of the environmental risks. It appeared as not being worth worrying about compared with other known toxics, as alcohol and tobacco. With regard to the 14 current societal risks proposed by the

211 barometer of the Institute of Radioprotection and Nuclear Safety (IRSN) in 2014 (Figure 2), the 12
212 interviewed women declared low concern for chemical risk.



213

214 **Figure 2.** Distribution of pregnant women's choices for the two most serious current problems.

215 From the data collected from the quantitative study, a first bivariate analysis of every
216 determinant was conducted in order to keep only the statistically significant ones. Means for our
217 EDC risk perception score according to identified determinants; data in bivariate analysis and model
218 analysis are presented in Table 4. The variables "strong maternal figure", "locus of control (chance)",
219 "locus of control (other powerful persons)", "self-esteem score", "perceived health" and "perceived
220 anxiety trait" were not significant in bivariate analysis. R^2 was 21% for the chosen model. Finally, in
221 this model, age and knowledge significantly increased EDC risk perception.

Table 4. Determinants of endocrine disruptor chemicals (EDC) risk perception.

Determinant	n	%	Mean score of EDC risk perception	CI 95%	crude β	95% CI	p	adjusted β	95% CI	p
Age (years old)							**0.004**			**0.032**
18-25	33	11.0	48.7	[42.5 ; 54.9]	Ref			Ref		
26-35	206	68.7	54.1	[51.6 ; 56.6]	5.4	[-1.3 ; 12.1]		4.2	[-2.6 ; 10.9]	
>35	61	20.3	61.2	[56.6 ; 65.7]	12.4	[4.7 ; 20.1]		9.7	[1.9 ; 17.6]	
knowledge score							**<.0001**			**<.0001**
Q1	93	31.0	46.3	[42.8 ; 49.7]	Ref			Ref		
Q2	63	21.0	53.1	[48.9 ; 57.3]	6.8	[1.3 ; 12.4]		8.2	[2.4 ; 14.1]	
Q3	71	23.7	59.6	[55.6 ; 63.6]	13.4	[8.1 ; 18.7]		12.6	[7.1 ; 18.2]	
Q4	73	24.3	63.1	[59.2 ; 67.1]	16.9	[11.6 ; 22.1]		15.8	[10.1 ; 21.6]	
educational level							**0.076**			0.900
missing data	22	7.3	N/A	N/A	N/A	N/A N/A				
elementary, secondary school	29	9.7	48.0	[41.3 ; 54.7]	Ref			ref		
high school	35	11.7	54.8	[48.7 ; 60.9]	6.8	[-2.3 ; 15.9]		1.9	[-6.8 ; 10.5]	
university level	214	71.3	56.3	[53.8 ; 58.7]	8.3	[1.1 ; 15.4]		1.6	[-5.7 ; 8.8]	
status							**0.070**			0.159
pregnancy	153	50.3	53.7	[50.2 ; 56.0]	Ref			Ref		
postpartum period	147	49.7	56.9	[54.0 ; 59.9]	3.8	[-0.3 ; 8.0]		3.0	[-1.2 ; 7.1]	
locus of control (internal)							**0.064**			0.243
≤ Median	136	45.3	52.8	[49.7 ; 55.9]	Ref			Ref		

> Median	164	54.7	56.8	[54.0 ; 59.6]	3.9	[-0.2 ; 8.1]		2.4	[-1.7 ; 6.5]				
locus of control (chance)							0.410						NS
≤ Median	143	47.7	55.9	[52.9 ; 58.9]	Ref			-	-	-			
> Median	157	52.3	54.1	[51.2 ; 57.0]	1.7	[-2.3 ; 5.6]		-	-	-			
locus of control (other powerful persons)							0.470						NS
≤ Median	148	49.3	55.7	[52.8 ; 58.7]	Ref			-	-	-			
> Median	152	50.7	54.2	[51.3 ; 57.1]	1.5	[-2.5 ; 5.4]		-	-	-			
Invisibility of risk: "regarding my own health, I only believe what I see"							**0.019**						0.060
Strongly disagree	35	11.7	63.0	[57.0 ; 69.1]	Ref			Ref					
Disagree	150	50.0	54.2	[51.3 ; 57.1]	-8.8	[-15.5 ; -2.1]		-7.7	[-14.2 ; -1.1]				
Agree	99	33.0	52.5	[48.9 ; 56.1]	-10.5	[-17.6 ; -3.5]		-8.1	[-15.0 ; -1.1]				
Strongly agree	16	5.33	59.6	[50.6 ; 68.5]	-3.5	[-14.3 ; 7.3]		-1.5	[-12.1 ; 9.1]				
Strong maternal figure							0.657						NS
Spouse	199	66.3	55.7	[53.1 ; 58.2]	Ref			-	-	-			
mother, grandmother, sister, mother-in-law, sister-in-law, aunt	67	22.3	53.5	[49.1 ; 57.9]	2.2	[-2.6 ; 7.1]		-	-	-			
other relative	34	11.4	53.8	[47.6 ; 60.0]	1.6	[-4.8 ; 7.9]		-	-	-			
Self-esteem score							0.383						NS
Q1	82	27.3	57.1	[53.1 ; 61.1]	Ref			-	-	-			
Q2	68	22.7	52.0	[47.7 ; 56.4]	4.8	[-0.8 ; 10.4]		-	-	-			

Q3	85	28.3	54.5	[50.6 ; 58.4]	2.5	[-2.8 ; 7.8]		-	-	-	
Q4	65	21.7	56.0	[51.5 ; 60.4]	1.0	[-4.7 ; 6.7]		-	-	-	
Perceived health							0.668				NS
Q1	78	26.0	53.5	[49.4 ; 57.6]	Ref			-	-	-	
Q2	74	24.7	54.7	[50.5 ; 58.9]	1.2	[-4.7 ; 7.1]		-	-	-	
Q3	67	22.3	57.2	[52.8 ; 61.6]	3.8	[-2.3 ; 9.8]		-	-	-	
Q4	81	27.0	54.8	[50.8 ; 58.8]	1.3	[-4.4 ; 7.1]		-	-	-	
Perceived anxiety trait							0.254				NS
Q1	76	25.3	55.5	[51.4 ; 59.6]	Ref			-	-	-	
Q2	78	26.0	51.8	[47.7 ; 55.9]	-3.7	[-9.5 ; 2.1]		-	-	-	
Q3	71	23.7	54.9	[50.6 ; 59.2]	-0.6	[-6.5 ; 5.4]		-	-	-	
Q4	75	25.0	57.7	[53.6 ; 61.9]	2.2	[-3.7 ; 8.1]		-	-	-	

223 Q1: First Quartile; Q2: Second Quartile; Q3: Third Quartile; Q4: Fourth Quartile; N/A: Not applicable; NS: Not significant.
224

307

4. Discussion

4.1. EDC risk perception

Women EDC risk perception was intermediate and perceived severity was higher than perceived susceptibility. Risk perception is a subjective assessment of the probability that a specific type of accident may occur and to what extent the concerned individual estimates the consequences. In this study, risk perception was assessed through two components: perceived severity and perceived susceptibility. We show that immediacy of exposure-related effects is to be considered in the perceived severity of risk, with increased perception in pregnant women if consequences of exposure occur in the short-term. A US study showed that short-term concerns, such as the term at birth or prematurity, prevailed over the risk of developing disorders at puberty or childhood obesity [45]. In our qualitative study, the route of exposure appears as crucial for perceived susceptibility, since we have seen that it may be decreased in the case of skin exposure, which is a major source of exposure to EDC [46]. Indeed, the perception of the skin as an impenetrable barrier. Knowing the skin as a major route of exposure is essential, as found in the study considered by Boissonnot [47], where farmers did not know the skin as a route of exposure to biocides and thus did not protect themselves. As a consequence, they considered respiratory exposure to biocides as a major route, even though the skin is responsible for nearly 90% of the whole exposure.

4.2. Determinants of EDC risk perception

Significant determinants of EDC risk perception were age and level of knowledge.

4.2.1. Age

We identified age as a significant determinant, which means that age should be taken into consideration when evaluating risk perception related to exposure to EDC in pregnancy or postpartum period. In our study, age increases EDC risk perception. Age is known to be a determinant in risk perception [48], but this would be related more to personal risk experience than to age [49]. This could be explained by the fact that an older woman is more likely to have experienced the risk than a younger in her life course.

4.2.2. Level of knowledge and mediatization

By providing information, knowledge of risk increased perceived risk throughout the study. In addition, labeling of consumer products has a role in risk perception associated with EDC. Labeling improves the provision of knowledge, and is consequently a factor increasing the risk perception associated with environmental toxicants, as has been highlighted in women of childbearing potential [50].

Mediatization is another favorable determinant of risk perception. The media have a major role in the vulgarization and accessibility of information and its appropriation [51]. The qualitative results showed that chemical risk was not a priority for the pregnant women interviewed in comparison with other concerns of our societies. However, even though chemical risk is a problem of little concern for the French population (chemical risk came last among the 15 most preoccupying societal and environmental risks of the French barometer IRSN [52,53]), when questioned specifically about "endocrine disruptors" (since 2014), 40% of French inhabitants considered them as a high or very high risk. The recent mediatized use of "endocrine disruptor" term has resulted in a new interest by French citizens for this emerging theme and better knowledge.

4.2.3. Other determinants

In our qualitative study socio-economic category could both increase and decrease risk perception, but this determinant was not significant in our quantitative study. Socio-economic

category, particularly income and educational level, is known to be a determinant of perception [49] and is important to take into account during the pregnancy visits. As we only studied women, we did not highlight the influence of the individual's gender on the perceived risk whereas existing literature shows that gender is a dominant factor [54]. It could be interesting to study fathers' perception of ED risk.

Although the strong maternal figure was not significant when testing our statistical model, a woman's entourage and particularly the presence of a strong maternal and familial figure appeared in the qualitative study to have an impact on the perceived risk to EDC exposure. However, the literature shows that women also acquire values on the basis of what they receive from members of their entourage [55]. Besides, the feminine entourage seemed to have a stronger impact than the advice given by health professionals and influenced behavior because, in this feminine network, pregnant women felt better understood and less judged [56]. Interrogating pregnant women about the beliefs of their entourage could be an important point of watchfulness.

According to our qualitative study, the EDC risk perception decreased when exposure is involuntary and appeared to be explained by invisibility and ubiquity of EDC in our daily-life. In the literature, French farmers use organoleptic properties such as odor, color and form of pesticides to assess the risks [57]. When selecting the type of drinking water (bottled or tap water), the general population is interested in its taste, odor, color [58]. However, the numerous EDC chemicals present in our everyday environment are mostly odorless, colorless and tasteless, and so the perceived risk related to EDC is likely to be correspondingly low. The ubiquitous nature of EDC can be linked with the "strong global exposure" factor, which is one of the three major factors used to characterize perceived risk and is proposed by Slovic et al., cited in Chauvin, 2014 [48], the other two being "dread risk" and "unknown risk". It is possible that invisibility associated with ubiquity generates anxiety, contributing to decreased EDC risk perception.

4.3. Strengths of the study

This study was built on grids using a conceptual model, where risk perception constitutes a dimension. These grids allowed a free and neutral approach, based on perceptions, without being influenced by the answers given, offering at the same time a framework for the studied theme. The data allowed transverse and thematic analysis, directly comparing the answers to each question. Both qualitative and quantitative approach led us to find a statistical model with significant determinants.

Although participants in the quantitative part were pregnant women and postpartum period women, this parameter was finally not significant in our final model.

4.4. Bias and limits of the study

Since a student midwife conducted the semi-structured interviews, pregnant women were able to identify her as a health professional. This may have led to an information bias because of the women's possible reluctance to express all of their thoughts and their fear of being judged. This bias, related to social desirability, was also suspected by some contradictory answers found within the same interview. However, qualitative studies using semi-structured interviews have proven their efficiency through the literature [45,47], and pregnant women are more prone to engage with midwives than with doctors [59].

Considering the participants of the focus group, we lacked an obstetrician-gynecologist. Since EDCs are rarely approached in their medical practice today [35], as only 20% reported routinely asking about environmental exposures in pregnant women [34] and since the focus group is based on professional experience, it is possible that the presence of such a professional would not bring new elements. Furthermore, the multi-disciplinary composition of the focus group enabled saturation of ideas.

The target population was composed of women in perinatal period. Although the fact that women were pregnant or in post-partum period was finally not significant in our final model, a bias might exist in the score of EDC risk perception, since women in post-partum did already know if

their baby was premature and had a low birth weight and malformations or not. Moreover, a selection bias appeared as the many participants had a university level of education. This kind of bias is known in these kinds of studies, in which persons with a high educational level are more prone to participate in studies. However, this bias did not significantly impact our final statistical model. Considering the cultural character of global risk perception and the interactions which result from it [60], the results of this study can only be extended to this target population.

5. Conclusions

Our study presents the risk perception related to exposure to EDC during the perinatal period and its health determinants. On the one hand, it will guide healthcare providers when advising pregnant women about EDC and environmental exposure. On the other hand, our score of perceived EDC risk and assessment of its known determinants may be useful to assess the impact and relevance of prevention programs dedicated to reduce exposure to EDC during pregnancy.

Author Contributions: Conceptualization, Steeve Rouillon, Houria El Fellah El Ouazzani, Sylvie Rabouan, Virginie Migeot and Marion Albouy-Llaty; Formal analysis, Steeve Rouillon, Houria El Fellah El Ouazzani and Marion Albouy-Llaty; Investigation, Steeve Rouillon and Marion Albouy-Llaty; Writing – original draft, Steeve Rouillon and Marion Albouy-Llaty; Writing – review & editing, Steeve Rouillon, Houria El Fellah El Ouazzani, Sylvie Rabouan, Virginie Migeot and Marion Albouy-Llaty.

Funding: This work was supported by the [Fondation de France].

Acknowledgments: The authors would like to thank Adeline Valliccioni, mid-wife student, Nathalie Morin from Mutualité française Poitou-Charentes, Christophe Malvault from IREPS and Sylvie Bonniol from PMI. We a likewise wish to thank Jimmy Ardouin, Amélie Cant, Camille Gatien and Alexia Koudou, Master students at the University of Poitiers for their active contribution to the focus group and its analysis. We would like to thank the DisProSE Group. Finally, the authors thank Jeffrey Arsham, English Professor at the University Hospital of Poitiers, for his help in the English translation of this publication.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

Appendix A

7. For each statement, you will tick:
1 = Null, 2 = Small, 3 = High.

In a general way, the risk due to endocrine disrupting chemicals for a woman's health is;	☐1. Null ☐2. Small ☐3. High
In a general way, how do you assess the risk due to endocrine disrupting chemicals about:	
7.1. Prematurity	☐1. Null ☐2. Small ☐3. High
7.2 Congenital anomaly/malformation	☐1. Null ☐2. Small ☐3. High
7.3. Allergy	☐1. Null ☐2. Small. ☐3. High
7.4. Low birth weight	☐1. Null ☐2. Small ☐3. High
7.5. Having difficulties to have children when being adult	☐1. Null ☐2. Small ☐3. High
7.6. Having an early or late puberty	☐1. Null ☐2. Small ☐3. High
7.7. Having a cancer when being adult	☐1. Null ☐2. Small ☐3. High
7.8. Being overweight when being teenager	☐1. Null ☐2. Small ☐3. High
7.9. Asthma	☐1. Null ☐2. Small ☐3. High
7.10. Immunodeficiency	☐1. Null ☐2. Small ☐3. High
7.11. Cognitive disorders (decrease in IQ)	☐1. Null ☐2. Small ☐3. High
7.12. Behavioral disorders	☐1. Null ☐2. Small ☐3. High
7.13. Motor development disorders	☐1. Null ☐2. Small ☐3. High

Figure A1. Items for sub-score of perceived severity (translated from French)

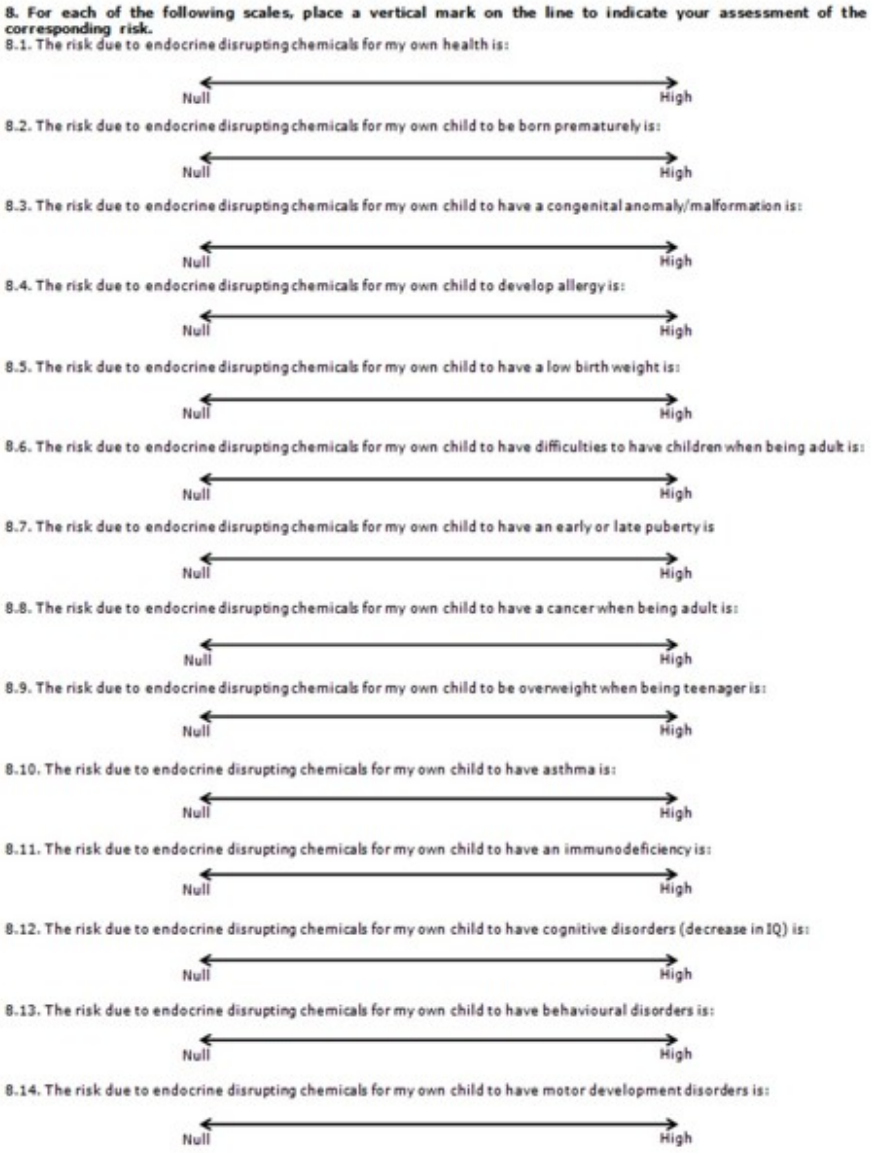


Figure A2. Items for sub-score of perceived susceptibility (translated from French)

Table A.1. Characteristics of semi-structured individual interviews participants.

	Interviews of pregnant women	
Characteristics	**N=12**	**%**
Age (years)		
18-24	3	25.0
25-29	3	25.0
30-34	3	25.0
> 35	3	25.0
Employment status of pregnant women		
Unemployed	2	16.7
Artisan, Merchant, Business leader	1	8.3

Executive, Higher intellectual profession	2	16.7
Intermediate profession	2	16.7
Employed	5	41.7
Employment status of the husband		
Unemployed	1	8.3
Artisan, Merchant, Business leader	1	8.3
Executive, Superior intellectual profession	4	33.3
Intermediate profession	1	8.3
Employed	5	41.7
Place of residence		
Urban	7	58.3
Rural	5	41.7
Accomodation type		
House	10	83.3
Apartment	2	16.7
Primiparity		
No	4	33.3
Yes	8	66.7

352 **Table A2.**Characteristics of the focus group participants.

	Gender	Profession	Workplace
1	Female	Midwife (student)	University Hospital
2	Female	Pediatric nurse	French departmental structure responsible for mothers and their children's protection
3	Female	Prevention psychology (student)	French association involved in health education and promotion
4	Female	Project leader	French health care mutual
5	Female	Workshop organizer	French health care mutual
6	Male	Project leader	French association involved in health education and promotion
7	Male	PhD student	University Hospital

353 **References**

354 1. Barouki, R.; Gluckman, P. D.; Grandjean, P.; Hanson, M.; Heindel, J. J. Developmental origins of
355 non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ. Health Glob. Access Sci.*
356 *Source* **2012**, *11*, 42, doi:10.1186/1476-069X-11-42.
357 2. World Health Organization Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors.
358 Available online: http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/ (accessed
359 on Jul 20, 2017).
360 3. ANSES's Working Group on « Endocrine disruptors », ANSES's Expert Committee on « Chemicals
361 covered by the REACh and CLP Regulations » Concerns related to ED-mediated effects of Bisphenol A
362 and their regulatory consideration. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2018**, doi:10.1016/j.mce.2018.02.002.

4. Fukazawa, H.; Watanabe, M.; Shiraishi, F.; Shiraishi, H.; Shiozawa, T.; Matsushita, H.; Terao, Y. Formation of chlorinated derivatives of bisphenol A in waste paper recycling plants and their estrogenic activities. *J. Health Sci. 48*.
5. Ding, K.; Kong, X.; Wang, J.; Lu, L.; Zhou, W.; Zhan, T.; Zhang, C.; Zhuang, S. Side Chains of Parabens Modulate Antiandrogenic Activity: In Vitro and Molecular Docking Studies. *Environ. Sci. Technol.* **2017**, *51*, 6452–6460, doi:10.1021/acs.est.7b00951.
6. Takahashi, O.; Oishi, S. Disposition of orally administered 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol A) in pregnant rats and the placental transfer to fetuses. *Environ. Health Perspect.* **2000**, *108*, 931–935, doi:10.1289/ehp.00108931.
7. Kosarac, I.; Kubwabo, C.; Lalonde, K.; Foster, W. A novel method for the quantitative determination of free and conjugated bisphenol A in human maternal and umbilical cord blood serum using a two-step solid phase extraction and gas chromatography/tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* **2012**, *898*, 90–94, doi:10.1016/j.jchromb.2012.04.023.
8. Chou, W.-C.; Chen, J.-L.; Lin, C.-F.; Chen, Y.-C.; Shih, F.-C.; Chuang, C.-Y. Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: a birth cohort study in Taiwan. *Environ. Health Glob. Access Sci. Source* **2011**, *10*, 94, doi:10.1186/1476-069X-10-94.
9. Schönfelder, G.; Wittfoht, W.; Hopp, H.; Talsness, C. E.; Paul, M.; Chahoud, I. Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environ. Health Perspect.* **2002**, *110*, A703–A707.
10. Mortensen, M. E.; Calafat, A. M.; Ye, X.; Wong, L.-Y.; Wright, D. J.; Pirkle, J. L.; Merrill, L. S.; Moye, J. Urinary concentrations of environmental phenols in pregnant women in a pilot study of the National Children's Study. *Environ. Res.* **2014**, *129*, 32–38, doi:10.1016/j.envres.2013.12.004.
11. Kang, S.; Kim, S.; Park, J.; Kim, H.-J.; Lee, J.; Choi, G.; Choi, S.; Kim, S.; Kim, S. Y.; Moon, H.-B.; Kim, S.; Kho, Y. L.; Choi, K. Urinary paraben concentrations among pregnant women and their matching newborn infants of Korea, and the association with oxidative stress biomarkers. *Sci. Total Environ.* **2013**, *461–462*, 214–221, doi:10.1016/j.scitotenv.2013.04.097.
12. Casas, L.; Fernández, M. F.; Llop, S.; Guxens, M.; Ballester, F.; Olea, N.; Irurzun, M. B.; Rodríguez, L. S. M.; Riaño, I.; Tardón, A.; Vrijheid, M.; Calafat, A. M.; Sunyer, J.; INMA Project Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environ. Int.* **2011**, *37*, 858–866, doi:10.1016/j.envint.2011.02.012.
13. Migeot, V.; Dupuis, A.; Cariot, A.; Albouy-Llaty, M.; Pierre, F.; Rabouan, S. Bisphenol a and its chlorinated derivatives in human colostrum. *Environ. Sci. Technol.* **2013**, *47*, 13791–13797, doi:10.1021/es403071a.
14. Troisi, J.; Mikelson, C.; Richards, S.; Symes, S.; Adair, D.; Zullo, F.; Guida, M. Placental concentrations of bisphenol A and birth weight from births in the Southeastern U.S. *Placenta* **2014**, *35*, 947–952, doi:10.1016/j.placenta.2014.08.091.
15. Veiga-Lopez, A.; Kannan, K.; Liao, C.; Ye, W.; Domino, S. E.; Padmanabhan, V. Gender-Specific Effects on Gestational Length and Birth Weight by Early Pregnancy BPA Exposure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, jc20151724, doi:10.1210/jc.2015-1724.
16. Maitre, L.; Fthenou, E.; Athersuch, T.; Coen, M.; Toledano, M. B.; Holmes, E.; Kogevinas, M.; Chatzi, L.; Keun, H. C. Urinary metabolic profiles in early pregnancy are associated with preterm birth and fetal growth restriction in the Rhea mother-child cohort study. *BMC Med.* **2014**, *12*, 110, doi:10.1186/1741-7015-12-110.

17. Ferguson, K. K.; Peterson, K. E.; Lee, J. M.; Mercado-García, A.; Blank-Goldenberg, C.; Téllez-Rojo, M. M.; Meeker, J. D. Prenatal and peripubertal phthalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* **2014**, *47*, 70–76, doi:10.1016/j.reprotox.2014.06.002.
18. Kalkbrenner, A. E.; Schmidt, R. J.; Penlesky, A. C. Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care* **2014**, *44*, 277–318, doi:10.1016/j.cppeds.2014.06.001.
19. Braun, J. M.; Kalkbrenner, A. E.; Just, A. C.; Yolton, K.; Calafat, A. M.; Sjödin, A.; Hauser, R.; Webster, G. M.; Chen, A.; Lanphear, B. P. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study. *Environ. Health Perspect.* **2014**, *122*, 513–520, doi:10.1289/ehp.1307261.
20. Braun, J. M.; Yolton, K.; Stacy, S. L.; Erar, B.; Papandonatos, G. D.; Bellinger, D. C.; Lanphear, B. P.; Chen, A. Prenatal environmental chemical exposures and longitudinal patterns of child neurobehavior. *Neurotoxicology* **2017**, *62*, 192–199, doi:10.1016/j.neuro.2017.07.027.
21. Gascon, M.; Casas, M.; Morales, E.; Valvi, D.; Ballesteros-Gómez, A.; Luque, N.; Rubio, S.; Monfort, N.; Ventura, R.; Martínez, D.; Sunyer, J.; Vrijheid, M. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2015**, *135*, 370–378, doi:10.1016/j.jaci.2014.09.030.
22. Guida, M.; Troisi, J.; Ciccone, C.; Granozio, G.; Cosimato, C.; Di Spiezio Sardo, A.; Ferrara, C.; Guida, M.; Nappi, C.; Zullo, F.; Di Carlo, C. Bisphenol A and congenital developmental defects in humans. *Mutat. Res.* **2015**, *774*, 33–39, doi:10.1016/j.mrfmmm.2015.02.007.
23. Michalakis, M.; Tzatzarakis, M. N.; Kovatsi, L.; Alegakis, A. K.; Tsakalof, A. K.; Heretis, I.; Tsatsakis, A. Hypospadias in offspring is associated with chronic exposure of parents to organophosphate and organochlorine pesticides. *Toxicol. Lett.* **2014**, *230*, 139–145, doi:10.1016/j.toxlet.2013.10.015.
24. Kalfa, N.; Paris, F.; Soyer-Gobillard, M.-O.; Daures, J.-P.; Sultan, C. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil. Steril.* **2011**, *95*, 2574–2577, doi:10.1016/j.fertnstert.2011.02.047.
25. Cohn, B. A.; La Merrill, M.; Krigbaum, N. Y.; Yeh, G.; Park, J.-S.; Zimmermann, L.; Cirillo, P. M. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100*, 2865–2872, doi:10.1210/jc.2015-1841.
26. Herbst, A. L.; Scully, R. E. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer* *25*, 745–757, doi:10.1002/1097-0142(197004)25:4<745::AID-CNCR2820250402>3.0.CO;2-2.
27. Fénichel, P.; Brucker-Davis, F.; Chevalier, N. The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren--the transgenerational effect. *Ann. Endocrinol.* **2015**, *76*, 253–259, doi:10.1016/j.ando.2015.03.008.
28. Tournaire, M.; Devouche, E.; Espié, M.; Asselain, B.; Levadou, A.; Cabau, A.; Dunbavand, A.; Grosclaude, P.; Epelboin, S. Cancer Risk in Women Exposed to Diethylstilbestrol in Utero. *Thérapie* **2015**, *70*, 433–441, doi:10.2515/therapie/2015030.
29. Svingen, T.; Vinggaard, A. M. The risk of chemical cocktail effects and how to deal with the issue. *J. Epidemiol. Community Health* **2016**, *70*, 322–323, doi:10.1136/jech-2015-206268.
30. Kortenkamp, A. Low dose mixture effects of endocrine disrupters and their implications for regulatory thresholds in chemical risk assessment. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2014**, *19*, 105–111, doi:10.1016/j.coph.2014.08.006.

448 31. Gaudriault, P.; Mazaud-Guittot, S.; Lavoué, V.; Coiffec, I.; Lesné, L.; Dejucq-Rainsford, N.; Scholze, M.;
449 Kortenkamp, A.; Jégou, B. Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and
450 Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants. *Environ.*
451 *Health Perspect.* **2017**, *125*, 087004, doi:10.1289/EHP1014.
452 32. Delfosse, V.; Dendele, B.; Huet, T.; Grimaldi, M.; Boulahtouf, A.; Gerbal-Chaloin, S.; Beucher, B.; Roecklin,
453 D.; Muller, C.; Rahmani, R.; Cavaillès, V.; Daujat-Chavanieu, M.; Vivat, V.; Pascussi, J.-M.; Balaguer, P.;
454 Bourguet, W. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical
455 and environmental compounds. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 8089, doi:10.1038/ncomms9089.
456 33. French National Authority for Health French National Authority for Health - Improving information
457 provision for pregnant women Available online:
458 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_454394/fr/comment-mieux-informer-les-femmes-enceintes
459 (accessed on Jul 20, 2017).
460 34. Stotland, N. E.; Sutton, P.; Trowbridge, J.; Atchley, D. S.; Conry, J.; Trasande, L.; Gerbert, B.; Charlesworth,
461 A.; Woodruff, T. J. Counseling Patients on Preventing Prenatal Environmental Exposures - A
462 Mixed-Methods Study of Obstetricians. *PLOS ONE* **2014**, *9*, e98771, doi:10.1371/journal.pone.0098771.
463 35. Di Renzo, G. C.; Conry, J. A.; Blake, J.; DeFrancesco, M. S.; DeNicola, N.; Martin, J. N.; McCue, K. A.;
464 Richmond, D.; Shah, A.; Sutton, P.; Woodruff, T. J.; van der Poel, S. Z.; Giudice, L. C. International
465 Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic
466 environmental chemicals. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **2015**, *0*, doi:10.1016/j.ijgo.2015.09.002.
467 36. Sathyanarayana, S.; Focareta, J.; Dailey, T.; Buchanan, S. Environmental exposures: how to counsel
468 preconception and prenatal patients in the clinical setting. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2012**, *207*, 463–470,
469 doi:10.1016/j.ajog.2012.02.004.
470 37. Habert, R. Impact des facteurs environnementaux sur la reproduction masculine [Impact of environment
471 factors on male reproduction]. *La Lettre du Gynécologue* **2014**, 16–21.
472 38. Ferrari, R. M.; Siega-Riz, A. M.; Evenson, K. R.; Moos, M.-K.; Carrier, K. S. A qualitative study of women's
473 perceptions of provider advice about diet and physical activity during pregnancy. *Patient Educ. Couns.*
474 **2013**, *91*, 372–377, doi:10.1016/j.pec.2013.01.011.
475 39. Rouillon, S.; Deshayes-Morgand, C.; Enjalbert, L.; Rabouan, S.; Hardouin, J.-B.; Group DisProSE; Migeot,
476 V.; Albouy-Llaty, M. Endocrine Disruptors and Pregnancy: Knowledge, Attitudes and Prevention
477 Behaviors of French Women. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* **2017**, *14*, doi:10.3390/ijerph14091021.
478 40. Rosenstock, I. M.; Strecher, V. J.; Becker, M. H. Social learning theory and the Health Belief Model. *Health*
479 *Educ. Q.* **1988**, *15*, 175–183, doi:10.1177/109019818801500203.
480 41. Aubin-Auger, I.; Mercier, A.; Baumann, L. Introduction à la recherche qualitative [Introduction to
481 qualitative research]. *exercer, la revue française de médecine générale* **2008**, *84*, 142–5.
482 42. Wallston, K. .; Wallston, B. .; DeVellis, R. Development of the multidimensional health locus of control
483 (MHLC) scales. **1978**, 160–170.
484 43. Bruchon-Schweitzer, M. *Psychologie de la santé. Modèles, concepts et méthodes [Health psychology. Models,*
485 *concepts and methods]*; Psycho Sup, Psychologie Sociale; Dunod: Paris, 2002; ISBN 2-10-049039-7.
486 44. Vallieres, E. .; Vallerand, R. . Traduction Et Validation Canadienne-Française De L'échelle De L'estime De
487 Soi De Rosenberg [The Rosenberg's self esteem scale - Franco-Canadian translation and validation]. *Int. J.*
488 *Psychol.* **1990**, 305–316.

45. Che, S.-R.; Barrett, E. S.; Velez, M.; Conn, K.; Heinert, S.; Qiu, X. Using the Health Belief Model to Illustrate Factors That Influence Risk Assessment during Pregnancy and Implications for Prenatal Education about Endocrine Disruptors. *Policy Futur. Educ.* **2014**, *12*, 961–974, doi:10.2304/pfie.2014.12.7.961.
46. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES), . Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine [Risk assessment of bisphenol A (BPA) on human health] Available online: https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0331Ra-0.pdf (accessed on Jun 27, 2017).
47. Boissonnot, R. Risques sanitaires et perception chez les agriculteurs utilisateurs de produits phytopharmaceutiques. Alimentation et Nutrition [Health risks and perception among farmers users of plant protection products. Food and nutrition] 2014.
48. Chauvin, B. *La perception des risques [The risk perception]*; 1st ed.; De Boeck Superieur, 2014; ISBN 2-8041-6221-4.
49. Dosman, D. M.; Adamowicz, W. L.; Hrudey, S. E. Socioeconomic determinants of health- and food safety-related risk perceptions. *Risk Anal. Off. Publ. Soc. Risk Anal.* **2001**, *21*, 307–317, doi:10.1111/0272-4332.212113.
50. Grason, H. A.; Misra, D. P. Reducing Exposure to Environmental Toxicants Before Birth: Moving from Risk Perception to Risk Reduction. *Public Health Rep.* **2009**, *124*, 629–641.
51. Orfali, B.; Joffe, H. From the perception to the representation of risks: the media-mind link. *Hermès* **2005**, 121–9, doi:10.4267/2042/8962.
52. Institute of Radioprotection and Nuclear Safety Baromètre IRSN 2014 - La perception des risques et de la sécurité par les Français [IRSN barometer 2014 - Risk and security perception according to French people] Available online: http://www.irsn.fr/FR/IRSN/Publications/barometre/Documents/IRSN_Barometre_2014.pdf (accessed on Jun 27, 2017).
53. Institute of Radioprotection and Nuclear Safety Baromètre IRSN 2015 - La perception des risques et de la sécurité par les Français [IRSN barometer 2015 - Risk and security perception according to French people] Available online: http://www.irsn.fr/FR/IRSN/Publications/barometre/Documents/IRSN_Barometre_2015.pdf (accessed on Jun 27, 2017).
54. Davidson, D. J.; Freudenburg, W. R. Gender and Environmental Risk Concerns: A Review and Analysis of Available Research. *Environ. Behav.* **1996**, *28*, 302–339, doi:10.1177/0013916596283003.
55. World Health Organization Rapport sur la santé dans le monde [Report on health in the world] Available online: http://www.who.int/whr/2002/en/chapter3fr.pdf (accessed on Jul 20, 2017).
56. Guyon, L.; Audet, C.; April, N.; De Koninck, M. Tabagisme et grossesse. Représentations sociales chez des mères québécoises [Smoking and pregnancy. Social representations in Quebec mothers]. *Drogue Santé Société* **2007**, *6*, 105, doi:10.7202/016945ar.
57. Thierauf, A.; Weinmann, W.; Auwärter, V.; Vennemann, B.; Bohnert, M. A survey of warning colours of pesticides. *Forensic Sci. Med. Pathol.* **2010**, *6*, 307–313, doi:10.1007/s12024-010-9162-0.
58. Doria, M. F. Bottled water versus tap water: understanding consumers' preferences. *J. Water Health* **2006**, *4*, 271–276, doi:10.2166/wh.2006.008.
59. Abtey, C. La confiance chez les femmes primipares de la grossesse au post-partum [Confidence in primiparous women from pregnancy to post-partum] 2008.

531 60. Tansey, J.; O'Riordan, T. Cultural theory and risk: a review. *Health, risk and society* **1999**, *1*,
532 doi:10.1080/13698579908407008.

533 © 2018 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms
534 and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license
535 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

ANNEXE 10 : PERINATAL ENVIRONMENTAL HEALTH EDUCATION INTERVENTION TO REDUCE EXPOSURE TO ENDOCRINE DISRUPTORS: STUDY PROTOCOL OF PREVED COHORT AND ASSESSMENT TOOLS (MANUSCRIT)

Perinatal environmental health education intervention to reduce exposure to endocrine disruptors: study protocol of PREVED cohort and assessment tools

Steeve Rouillon[1,2,3,4], Houria El Fellah El Ouazzani[1,4], Jean-Benoit Hardouin[5,6], Line Enjalbert[5,6], Lynda Sifer-Rivière[1,7], Antoine Dupuis[1,3], Nicolas Venisse[1], Anne-Sophie Gourgues[1], Sylvie Rabouan[1,3], Group DisProSE[4], Virginie Migeot[1,3,4]and Marion Albouy-Llaty[1,3,4]*

[1] INSERM, University Hospital of Poitiers, University of Poitiers, Clinical Investigation Center 1402, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers CEDEX, France
[2] UMR CNRS 7285, IC2MP, Poitiers, France
[3] Faculty of Medicine and Pharmacy, University of Poitiers, 6 rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, France
[4] Department of Public Health, BioSPharm Pole, University Hospital of Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers CEDEX, France
[5] INSERM U1246, University of Nantes, France
[6] Biostatistic unit, University Hospital of Nantes, France
[7] Research Center of Medicine, Sciences, Health and Society (Cermes 3), EHESS, University of Paris Descartes, Villejuif, France
* Correspondence: marion.albouy-llaty@chu-poitiers.fr (M.A.-L.); Tel.: + 33 549 443 323

Abstract

Background: Endocrine disrupting chemicals (EDC) are considered as a serious problem of public health. Perinatal environmental health education (EHE) interventions to reduce exposure to EDC are going to be developed in France, but few have been evaluated. The PREVED study aims to assess the impact of an EHE intervention on health behaviours towards prenatal and perinatal exposure to EDC.

Methods: This study is a population health intervention research designed on the basis of a randomized controlled trial in three parallel groups. Two hundred and ten pregnant women were enrolled. Participating pregnant women were individually allocated to receive either a control intervention (information leaflet on EDC), or a both information leaflet on EDC and a series of workshops in a meeting room (neutral place) or in a show apartment (contextualized place). Our hypothesis is that contextualized intervention will be more efficient. The primary outcome was the percentage of participants who declared to consume manufactured/industrial food in the third trimester of pregnancy, after the intervention. Secondary objectives were: (i) to assess whether the psycho-social dimensions were modified by the intervention; (ii) to assess whether the urinary concentrations of EDC were modified by the intervention; (iii) to estimate the possible differences of concentrations of EDC in the colostrum between pregnant women who were exposed to the intervention versus those who were not exposed to the intervention and (iv) to assess whether consumption habits, in terms of choice of personal care products, were modified by the intervention. Thus, this study required the development of tools to assess the impact of the intervention.

Discussion: We developed a specific psycho-social questionnaire and analytical methods for biomonitoring of EDC. Four scores related to risk perception, knowledge and beliefs in the action were created and validated for our study. Findings of this study will sensitize researchers, local actors and policy makers to the need for primary prevention on EDC directed not only to pregnancy but to the general public too. Moreover, our findings will help to mobilize them in an interdisciplinary public health perspective to limit EDC exposure in population.

Trial no.: Clinicaltrials.gov, NCT03233984.

Keywords: endocrine disruptors, pregnancy, environmental health, health behaviour, interventional research

Introduction

Background and rationale

Endocrine disrupting chemicals (EDC) are natural (e.g. hormones, nitrates) or synthetic (e.g. pesticides, medicines, parabens, bisphenol A) chemical molecules or substances that can interfere with the endocrine system [1]. They are likely to affect the major functions of reproduction, growth and development, homeostasis and metabolism. EDC belong to environmental micro-pollutants, and some of them can be found everywhere in our daily-life. This was the case in France up until 2015 for bisphenol A, which entered into the manufacture of food grade plastics. Its chlorinated derivatives (monochloro-, dichloro-, trichloro- and tetrachloro-bisphenol A) find their origin in the chlorination mechanisms of drinking water, and are found in tap water, in waste paper recycling plants and in food containing papers [2–4]. Other EDC found in our daily-life are parabens (methyl-, ethyl-, propyl- and butyl-paraben), widely used as preservatives in personal care products, medicines and food.

Environmental factors such as EDC are currently suspected to impact fetuses' and children's development after exposure during the *in utero* period, with long term consequences [5], such as fetal development disorders [6], prematurity [7], allergies [8], autism [9], obesity [10,11] and pubescent development disorders [12]. Health effects are also likely to be widely increased after simultaneous exposure to several EDCs, which is known as the "cocktail effect" [13]. Although the French medical profession provides little advice about how to reduce EDC exposure, gynaecologists have begun to get involved [14] and some recommendations about EDC to be given to pregnant women, coming from worldwide studies, are now suggested [15–17]. Moreover, over the past few years, EDCs were considered as a serious problem of public health in France, and politicians now taken hold of the question. Thus, primary prevention is thus plebiscite to reduce exposure to EDC, especially for vulnerable populations such as pregnant women [18].

Although the literature continuously provides elements on relationship between *in utero* exposure to EDC and pregnancy outcomes, the effects of EDC on humans are not totally known. Face to methodological difficulties, some authors are convinced that it is impossible to conclusively demonstrate, and they would rather think in terms of action [19,20]. That is why continuing research on effects in humans needs to be conducted, while preventive measures have got to be adopted [21].

Interventional research (IR) is part of this approach. Indeed, IR uses scientific methods to produce knowledge on intervention of exposure reduction, in the form of policies and interventions, existing in or outside the health sector; they may have an impact on health at a population-wide level [22].

Today in France, experiences of educational approach combining environmental behavior and health consideration are few or insufficiently assessed. That is the reason why we proposed to design, but also to evaluate, an environmental health education (EHE) intervention for pregnant women in order to reduce exposure to EDC and called PREVED (Pregnancy, Prevention, Endocrine Disruptors).

Trial design and objectives

This study is part of an interdisciplinary approach. Thus, it was designed on the basis of an epidemiological approach and a human and social sciences approach:

- In the epidemiologic approach, the PREVED study was a randomized controlled trial (RCT) in primary prevention, in three parallel groups. This approach mobilized the field of social psychology for the construction of assessment tools (psycho-social questionnaire);

- In the human and social sciences approach, conditions of efficacy (or inefficacy) of the EHE intervention, were analyzed through a qualitative process and detailed in the "sociological analysis" part of the present protocol.

Our primary objective for the PREVED study was to assess the impact of an EHE intervention, contextualized (in a show apartment) or not (in a meeting room), on health behaviours towards prenatal exposure to EDC

(consumption of manufactured/industrial food (i.e. canned food and drinks, prepared foods)). Our hypothesis is that contextualized intervention will be more efficient.

Our secondary objectives were: (i) to assess whether the psycho-social dimensions were modified by the intervention; (ii) to assess whether the urinary concentrations of EDC (i.e. bisphenol A, its chlorinated derivatives (monochloro-, dichloro-, trichloro- and tetrachloro-bisphenol A) and parabens (methyl-, ethyl-, propyl- and butyl-paraben)) were modified by the intervention; (iii) to estimate the possible differences of concentrations of EDC in the colostrum between pregnant women who were exposed to the intervention versus those who were not exposed to the intervention and (iv) to assess whether consumption habits, in terms of choice of personal care products, were modified by the intervention. To answer our first secondary objective, a psycho-social questionnaire of EDC risk perception dedicated to pregnancy was developed for the study. Its development is detailed in this study protocol.

Methods: participants, interventions and outcomes

Study setting

The University Hospital of Poitiers, France, was the promoter. The study was conducted in different places according to the course of the study: at pregnant women's homes, in the maternity of the University Hospital, of the clinic or the General Hospital. The intervention took place in an underprivileged and multicultural neighbourhood with strong associative potential in Poitiers, the neighbourhood of the Couronneries. There were an animation center, a young workers' home and a sports center. The intervention occurred either in a meeting room (Animation Centre of the Couronneries, Poitiers, France) or in an educational accommodation provided by the community of agglomeration of Poitiers ("l'Atelier du 19", Poitiers, France).

Inspired by experiences in other French cities, this educational accommodation was made available to local actors in the field of prevention in order to carry out activities of awareness, training and education in one place. These activities were related to environmental health issues in housing. The educational accommodation was a real show apartment: each room was arranged to help the public to project itself in the action of adoption of a health-related behavior.

Development of a psycho-social questionnaire of EDC risk perception dedicated to pregnancy

The development progressed in five steps:

The first consisted in a conceptual and qualitative step, mainly based on a theoretical model of health behaviour, the "Health Belief Model", and oriented to risk perception and the belief in the action of reducing exposure to EDC. A review of the literature about models and existing questionnaires was carried out. Then, a qualitative approach was used: (i) a focus group of professionals of perinatology and environmental health and (ii) a series of semi-structured interviews on pregnant women were carried out. Methodologies of qualitative studies were strictly followed: grids were built according to the conceptual step and our study orientations, in order to avoid introducing bias in the participants' answers and to allow the participants to speak freely. Verbatim obtained from the focus group and the interviews were analysed with the "Triangulation" analytical method [23]: four investigators began by extracting all information; then they detected the relevant data to organize them into logic trees. Each relevant piece of data was illustrated by one or several questions in the questionnaire. The questions were either previously published (when applicable), or drawn up to optimally fit into our study theme. Eventually, an initial version of a hetero-administrable psycho-social questionnaire was available.

The second step consisted in qualitative internal validation, in accordance with the questionnaire validation method [23]. A preliminary version of the questionnaire was given to each contributor from the DisProSE group (a consortium of researchers, local actors and decision-makers who co-built the intervention initially developed by a mutual insurance company), in order to select the dimensions to keep, add or delete from the

questionnaire and to reformulate questions, if needed. The order of questions and their mode of administration (auto- or hetero-administration) were assessed.

The third step consisted in a pre-test phase. This pre-test phase aimed to assess the acceptability of the questionnaire on an initial population of 30 pregnant women. Metrological analysis were carried out and dealt with problems filling out: frequency of missing responses and incoherencies. One question had too many such problems, another was inconsistent, yet another presented problems of wording and three had unsuitable forms of response. One of the chosen scores from the literature, the Multidimensional Health Locus of Control (MHLC) presented poor psychometric qualities (unsatisfactory Loevinger's H coefficient (< 0.3) and Cronbach's alpha (< 0.7)). Changes were applied in the questionnaire to correct these defects.

The fourth step was a test phase. The questionnaire was administered in a second population of 300 pregnant or post-partum women to assess its reliability and building validity. In this step we determined whether the information provided for different groups of items related to a same dimension could be summarized by new scores. Self-esteem, items for definition of an EDC and perceived severity provided satisfactory Loevinger's H coefficient and Cronbach's alpha. Perceived susceptibility, expectations for a healthy baby (adapted from the literature [24]), risk hierarchy during pregnancy and expected efforts to change one's own behaviour only provided satisfactory Cronbach's alpha, as Loevinger's H coefficient does not apply to continuous forms of response, of visual analogic scales-type. All these dimensions resulted in creation of scores. Perceived severity and perceived susceptibility scores were merged to obtain an EDC risk perception score out of 100 points. Other dimensions, including items for definition of an EDC, were merged to obtain a knowledge score pertaining to EDC. Neither filling-out problems nor aberrant data were found at this step. Once again, the MHLC score did not provide good psychometric qualities again, which is why we had it modified, taking metrological analysis results into consideration, deleting items with poor psychometric qualities and creating our own multidimensional health locus of control score. In order to predict the women's ability to maintain healthy behaviour while efficient solutions were being set up, the 13-item version of the Sense of Coherence (SOC) score was included in the questionnaire [25]. Eventually, forms of response for perceived severity were turned from Likert-type into visual analogic scales-type, and the answers were adjusted to the corresponding score.

The last step was the adjustment phase: administration of the questionnaire on a third population of 30 pregnant women permitted its finalization. Our own multidimensional health locus of control score did not provide good psychometric qualities. However, this score remains important to explore changes in individual behaviours (a low score means that perceived control of events is low). SOC score provided excellent psychometric qualities and enables exploration of the role of intervention in adoption of healthy behaviour.

Finally, we obtained a final version of the psycho-social questionnaire ready to be used in the PREVED study.

Composition of the psycho-social questionnaire of EDC risk perception dedicated to pregnancy

The final version of the questionnaire is composed of 33 main questions divided into four parts:

- Part "A", focused on risk perception and its determinants. Risk perception is explored by:

  - Perceived severity of EDC risk exposure, through the pregnant woman's general risk perception concerning different targets and stages of life: a pregnant woman, a new-born baby, a teenager, an adult.

  - Perceived susceptibility of EDC risk exposure, through the pregnant woman's risk perception about her current pregnancy. Perceived susceptibility is assessed for both the pregnant woman herself and for her future child at different stages of life. Items are drawn from the Perception of Pregnancy Risk Questionnaire [26].

Explored determinants of risk perception are:

- Self-esteem, by a French score from the literature adapted from Rosenberg's scale [27]. This score ranges from 10 to 40: the lower the score, the lower self-esteem. Items for this score are auto-administered;

- Perceived health, on a visual analogic scale. Contrary to scales used in French and European investigations, noting from 0 to 10 in a discrete way [28], our scale obtains a score from 0 to 100;

- Health care renunciation and risk aversion, inspired by French national investigations [28,29];

- Knowledge about EDC. To assess knowledge we created a score focusing on knowledge (i) of routes and (ii) sources of exposure, (iii) ability to name some EDC molecules or families of molecules and (iv) definition of an EDC. A catalogue of photo images is used to illustrate sources of exposure;

- Perceived knowledge about EDC. The pregnant woman assesses her own knowledge about EDC on a visual analogic scale;

- The healthy baby concept. Expectations of the pregnant woman with respect to their future child are collected. This concept was adapted from the literature [24]. A catalogue of photo images is used;

- The trusted person. The answer to the question "Who is your closest person to talk to and discuss your pregnancy?" aims to identify the trusted person, who exerts the most influence on the pregnant woman;

- The level of concern of five risks related to pregnancy is explored: (i) troubles related to pregnancy (e.g. nausea or urinary problems), (ii) consumption of toxic products (alcohol, tobacco, cannabis, other), (iii) infectious diseases (toxoplasmosis, rubella, listeriosis, AIDS and hepatitis B virus), (iv) genetic diseases (as trisomy 21) and metabolic diseases in children (such as diabetes) and (v) chemicals. This exploration is set in order to establish a hierarchy, with respect to chemical risk concerns. A catalogue of photo images is used;

- The way the pregnant woman heard about EDC and, if so, how she experienced information she received: understandable/complex, not enough/too scientific, realistic/exaggerated, leaving indifferent/stressful, incomplete/complete. These two parameters explore the role of information provided by the media, professional studies, and relationships (personal, friendly, professional, health professionals);

- The relationship to risk visibility.

- Part "B", assessing beliefs in the action of exposure reduction. This part deals with the levers and barriers to the adoption of behaviour aimed at reducing exposure:

- Perceived ability to reduce one's exposure to EDC, which is an essential lever for adoption of behaviour aimed at reducing exposure.

- We try to determine whether the pregnant woman knows about solutions, or even parts of solutions, to reduce her EDC exposure (question: "How do you think you can act?"). When the pregnant woman suggests a solution, she is asked if she has only the idea, if she already applies the solution and if she intends to apply it (when she does not apply it yet). This open question permits us to have widespread answers, including "wrong beliefs" (those which are not really solutions to reduce EDC exposure). Manufacture of consumer products by oneself and consumption of products resulting from organic farming are among the solutions that can reduce exposure to EDC. For these two solutions in particular, a detailed answer is expected (i) on the products manufactured by oneself and (ii) on the reasons for non-consumption of products from organic farming.

- We assess the French "Locus of Control" (LOC) with a score adapted from the literature [30,31]. This score classifies the pregnant woman in "internal", "external: chance" or "external: other powerful persons (medical profession)". This score is important in assessing the ability of a pregnant woman to change her behaviours.

- The French version of "Sense of Coherence" (SOC) is used with a short-score adapted from the literature [25]. This score explores the ability of the pregnant woman to perceive events as comprehensible, controllable and significant. Items from this score are auto-administered.

- We explored the way the pregnant woman is attached to her habits and how important the costs could be in terms of comfort, money and time to change these habits in order to adopt behaviour in view of reducing exposure to EDC. In all cases, the pregnant woman is asked if she would accept these costs of reducing her exposure to EDC.

- We ask the pregnant woman if she wishes to attend childbirth education classes and why (or why not).

- Eating habits, such as food preservation when out of the home and time spent preparing meals.

- Part "Anxiety before questionnaire". This part assesses perceived anxiety: situational, over the past few days and anxiety-trait through visual analogic scales. Although the final format and questions were different, we drew upon the Spielberger's State-trait anxiety inventory [32,33].

- Part "Anxiety after questionnaire". This part assesses perceived situational anxiety as in the "Anxiety before questionnaire" part, so situational anxiety generated by the questionnaire was evaluated.

For the entire questionnaire, each visual analogic scale is a 10-centimetre scale. Each millimetre between the origin and the mark made by the pregnant woman counts for one point, so each visual analogic scale can score from 0 to 100 points.

Participants

Inclusion and exclusion criteria for the PREVED study are detailed on Table 1.

Table 1: Inclusion and Exclusion criteria for the PREVED study

Inclusion criteria	- pregnant women with declared pregnancy - speaking French - being aged 18 years or more - living in the French department of Vienne and at less than 30 minutes from the contextualized space : community of agglomeration of Poitiers, ex-cantons of Saint-Georges-Lès-Baillargeaux, Vouneuil-sur-Vienne, Saint-Julien-L'ars, Vouillé, Neuville, Chauvigny, La Villedieu-du-Clain, Vivonne - having the intention to give birth in the maternity of the University Hospital, of the clinic Fief de Grimoire in Poitiers or in the Hospital of Châtellerault - written informed consent
Exclusion criteria	- pregnant women expecting twins or more - having a complicated pregnancy - not speaking French - being under 18 years old or under legal protection despite being 18 or more - deprived of liberty by judicial or administrative decision - undergoing psychiatric treatment - not being affiliated to a social security system - intending to move during the next year - having the intention to give birth in maternity ward other than the department of Vienne - being unable to express consent

The EHE Intervention

The intervention consisted of a series of three workshops initially designed by a mutual insurance company and implemented by the DisProSE group.

Each workshop aimed to address one of the three selected themes of environmental health. The first one dealt with the indoor air quality, household products and furniture and was taught by a competent medical advisor in indoor environments. The second workshop was about food and food packaging and was provided by a dietician especially trained in environmental health issues. The last workshop concerned personal care products and was taught by a cosmetologist.

Each workshop brought up the topic of EDC, including bisphenol A and parabens. The intervention aimed to help future parents to identify pollutant sources in daily life and to offer accessible and realistic alternative solutions, by promoting the sharing of savoir-faire in a positive and non-alarmist approach. Experience sharing was highlighted. Each workshop is detailed in table 2.

Table 2: Detailed workshops for the intervention

	Workshop		
Title	Workshop #1 : indoor air quality	Workshop #2 : feeding during pregnancy and for your child	Workshop #3 : personal care for you and your child
Pedagogic objectives	- Detect and reduce sources of domestic pollution - Share savoir-faire, experience and knowledge of alternatives	- Identify sources of food pollutants - Share savoir-faire, experience and knowledge of alternatives	- Identify personal care products and clothing to avoid - Share savoir-faire, experience and knowledge of alternatives - Make pregnant women prepare a personal care product

Participants were in small-groups (maximum 10 persons) and a trusted person may be invited by each pregnant woman as wished (spouse, friend or parent).

Each workshop lasted two hours and the series of workshops took place on three different days for a period of a week. This schedule was chosen for convenience, according to school hours for pregnant women who already had school child(ren).

According to the allocation in the three groups of the PREVED study, the series of workshops took place in two different locations:

- in a neutral place: meeting room in the Animation Centre of the Couronneries (group #2)

- in the educational accommodation: the “Atelier du 19”, in the neighbourhood of the Couronneries (group #3)

The intervention was not proposed to the participants allocated in group #1 (control group).

During a first home visit, an information leaflet was handed out by an especially trained investigator to each participant in all groups (group #1; group #2 and group #3). The leaflet, designed for pregnant women and young mothers by the DisProSe group, provided advice on ways of avoiding EDC in daily-life. The leaflet was designed according to principles of health literacy in order to be as accessible and comprehensible as possible.

Given the fact no intervention was proposed to the participants allocated in group #1, only the leaflet was handed out to this group (Figure 1).

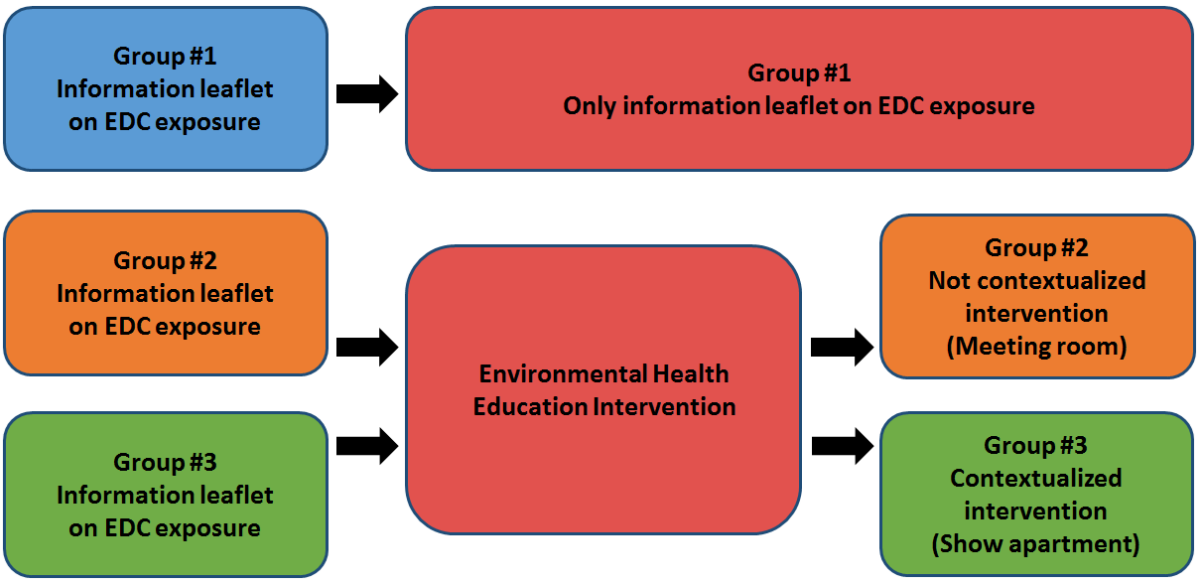


Figure 1: Description of the three groups for the PREVED study

The intervention took place between the second and the third trimester of pregnancy, after the first home visit and before the second home visit (Figure 2). To improve acceptance of the intervention and limit the constraints, the enrolment was limited to pregnant women living at less than 30 minutes by transport from the contextualized/neutral space location (around 25 kilometres). Every kind of devices was allowed for the intervention (e.g.: movies, slideshows).

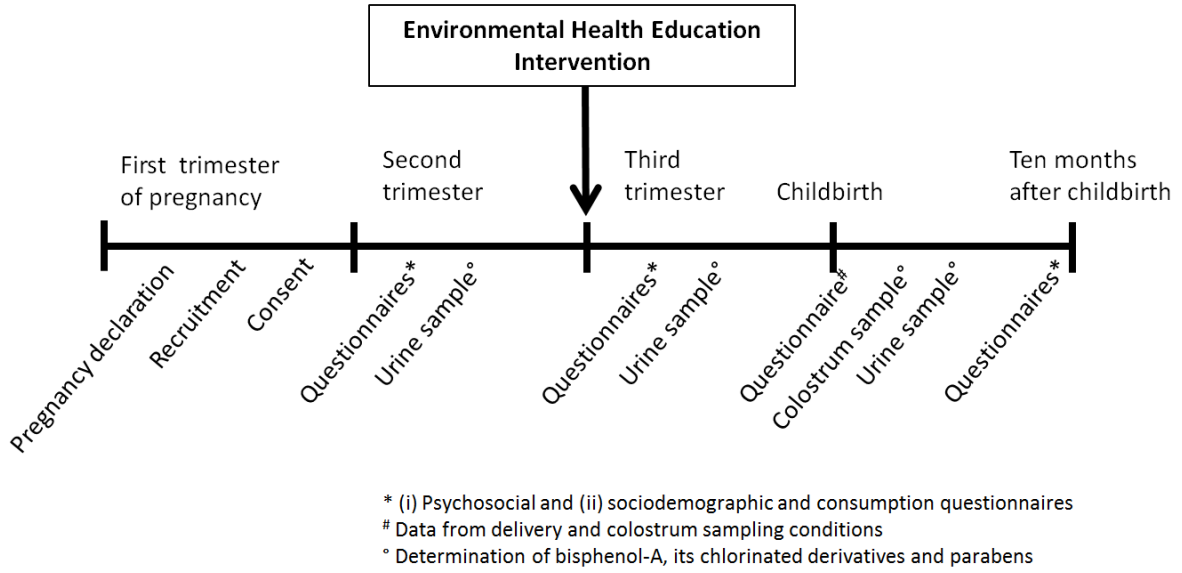


Figure 2: Course of the PREVED study

Behaviour change techniques

The intervention was initially designed by a mutual insurance company and adapted by the DisProSE group, according to the aims of the study and using behaviour change technique (BCT) taxonomy [34]. This taxonomy contains 93 different techniques allocated among 16 groups. The 11 groups of BCT used are detailed in table 3.

Table 3: Behaviour change techniques used for the intervention

Grouping of BCT taxonomy	Chosen BCT in each BCT group	Example from the intervention
Goals and planning	- Problem solving - Action planning	- Aim of the study: reduce personal exposure to EDC - Make one's own cosmetics at home
Feedback and monitoring	- Not applicable	- No feedback between the workshops/Only a series of workshops by participant
Social support	- Not applicable	- Few attendants came to the workshops
Shaping knowledge	- Training on how to perform the behaviour Behavioural experiments	- Read labels on packaging/Teach how to prepare one's own cookies and cosmetics at home - Follow the evolution of one's own knowledge
Natural consequences	- Information about health consequences - Information about social and environmental consequences	- Link between exposure to EDC during pregnancy and pregnancy outcomes (answers to participants questions, no listing of effects) - Use of natural solid soap and not leaving it wet after use (environmental and hygienic protection)
Comparison of behaviour	- Demonstration of the behaviour	- Teach how to make one's own cosmetics
Associations	- Prompts/cues	- Leaflets and documentation
Repetition and substitution	- Behavioural practice/rehearsal - Behaviour substitution - Habit formation - Habit reversal - Generalisation of target behaviour - Graded tasks	- Teach how to make one's own cosmetics - Avoid heating food in plastic dishes with a microwave oven - Air the house - Use glass packaging instead of plastic packaging - Teach how to make one's own cosmetics in order to be independent/Repeat the manufacture at home - "Change everything" is neither taught nor required/Raise simple solutions to reduce exposure to EDC
Comparison of outcomes	- Credible source - Pros and cons - Comparative imagining of future outcomes	- Use of current data from literature - Using glass packaging instead of plastic packaging is valuable but not without some constraints. - Projection of creative thinking/projecting oneself in one's accommodation by eliminating sources of EDC
Reward and threat	- Not applicable	- A compensation for transportation costs to participants in group #1 and group #2 was envisaged but not possible
Regulation	- Conserving mental resources	- Pleasure of consumption of

		healthy products is recalled
Antecedents	- Adding objects to the environment	- Pregnant women bring to their house what they made in workshops: floor cleanser (with black soap), cookies, liniment, deodorant
Identity	- Framing/reframing - Incompatible beliefs	- Presentation of a positive vision of health/Do not focus on pathologies - Use of cosmetics containing parabens is not healthy behaviour - - "Natural product" does not mean "Safe product" or "Healthy product" on labels
Scheduled consequences	- Not applicable	-
Self-belief	- Verbal persuasion about capability - Focus on past success	- Highlight simple and accessible solutions to limit exposure to EDC/positive reinforcement between participants - Sharing of practices between participants
Covert learning	- Not applicable	-

Deciding criteria/Outcomes

The primary deciding criterion was the percentage of participants who declare consumption of manufactured/industrial food (i.e. canned food and drinks, prepared foods).

Secondary deciding criteria were: (i) differences of mean scores for the psycho-social dimensions; (ii) differences of urinary concentrations of EDC between the first and the second home visit; (iii) concentration of EDC in the colostrum and (iv) percentage of women who prefered personal care products without paraben.

Participant timeline

Key moments of the study are detailed in Figure 3.

	Phase of the study						
	Enrolment	Allocation	Post-allocation				Follow-up and close-out
Time point	-T1	First home visit (second trimester of pregnancy) T0	Intervention (3 workshops) T+1 month	Second home visit (third trimester of pregnancy) T+2 months	Delivery T+4 months	Third home visit around T+14 months	6 months after the third home visit
Enrolment							
Collecting pregnancy declarations	X						
Contacting pregnant women by postal mail	X						
Eligibility screening when answering	X						
Informed consent	X						
Allocation		X					
Interventions							
Control intervention (leaflet only) in "control" group (group #1)		X					
Intervention in a neutral place (group #2)			X				
Intervention in a contextualized place (group #3)			X				
Assessments							
Psycho social dimensions (questionnaire 1)		X		X		X	
Socio demographic and consumption habits (questionnaire 2)		X		X		X	
Urine sample		X		X	X		
Delivery questionnaire (questionnaire 3)					X		
Colostrum sample					X		
Urine analysis		X		X	X		
Colostrum analysis					X		
Data analysis							X

Figure 3: Phases of the PREVED study according to the SPIRIT guidelines

Sample size calculation

According to a precedent study [35], 83% of French women consumed canned food in 2014. We hypothesized that the contextualized intervention will decrease this consumption: our goal was to reduce this percentage to 60%, for a decrease of 23 points. Considering a p-value of 0.05 and a statistical power of 0.80, we used the following bilateral formula: $n= (2 \text{ Var} / \Delta^2) * [\phi^2]$. We found that 58 participants were required for each group. We expected 20% of lost to follow-up participants, so 70 participants were finally required for each group, for a total of 210 pregnant women to include in our study.

Enrolment

From the pregnancy declarations centralized by the "Protection Maternelle et Infantile de la Vienne" (PMI, a French departmental structure responsible for mothers and their children's protection), the investigator sent informative postal mail to the pregnant women living in the eligibility perimeter (see Table 1). If a contacted pregnant woman was interested in participating in the study, she could call the investigator or send the response form with a pre-paid envelope in order to be included. Inclusion criteria were checked before inclusion. If the pregnant woman did not wish to participate, she could send the response form with the pre-paid envelope to inform the investigator.

In order to improve the quality of enrolment, information leaflets were sent to general practitioners and midwives of the department of Vienne, so they could give notice of the study to their pregnant patients.

To achieve representative and adequate enrolment, PMI midwives were trained to talk about the study to pregnant women experiencing difficulties. Local actors in social centres and associative sector also assisted in enrolment.

Methods: assignment of interventions

Allocation

The allocation sequence was generated by the research coordinator of the study. Blocks of 3 were used to ensure a 1:1:1 allocation. Participants were individually allocated to receive either only the information leaflet on EDC, or intervention in the neutral place, or contextualized intervention. Allocation was carried out before the first home visit.

Methods: data collection, management, and analysis

Data collection time points

This type of study design did not allow a blinded trial. So, each participant was informed of the group to which she had been allocated. Data were collected at four key moments:

- during the first home visit: the psycho-social questionnaire and the socio-demographic and consumption questionnaire were hetero-administered. A urine sample was collected in a glass jar provided by the investigator.

- during the second home visit, around two months after the first home visit: the psycho-social questionnaire and a socio-demographic and consumption questionnaire were hetero-administered again. Another urine sample was collected in a glass jar provided by the investigator.

- after delivery: a short questionnaire was hetero-administered in the maternity by the midwife and a sample of colostrum was collected before the third post-delivery day by the midwife or the pregnant herself in a polypropylene tube provided for the study. Instructions were given so as to obtain a good quality sample. A

third urine sample was collected according to the instructions given by the investigator during the previous home visits.

- about 10 months after the delivery: the psycho-social questionnaire and the socio-demographic and consumption questionnaire were hetero-administered in order to assess the evolution of the psycho-social dimensions and consumption habits nearly a year after the intervention.

Data collection was conducted by the investigator. An extract of the socio-demographic questionnaire about water consumption habits is available in Albouy-Llaty *et al.* [35].

Data management

The declarations of pregnancy were sent to the investigator by secure mails over professional and institutional e-mail addresses.

Data from paper questionnaires, systematically anonymized, can be communicated to the person responsible for the study either by secure mail or directly by direct consultation of paper questionnaires. The same applied to the communication of data to the biostatistician responsible for analysis.

The paper questionnaires will be retained for the duration of the study and stored under lock and key under the responsibility of the research coordinator.

Urine and colostrum samples will be stored at -80°C, in polypropylene tubes, in the Biological Resource Centre of the University Hospital of Poitiers (no. BB-0033-00068) for five years.

Analytical methods

Urine and colostrum samples were analysed using ultrasensitive and reliable methods previously developed by our research team for BPA and Clx-BPA [36,37] and new methods for PB developed for this study. All laboratory materials and solvents were tested to ensure non-contamination. High-quality compounds and solvents were supplied by reagent manufacturers. After sample preparation, separation and quantification of the analytes were carried out by UPLC-MS/MS (Ultra Performance Liquid Chromatography coupled with Tandem Mass Spectrometry) method on a QTRAP 6500+ system (Sciex) in order to detect and quantify trace concentrations of unconjugated forms of bisphenol A, its chlorinated derivatives and parabens. Target analytes were quantified in multiple-reaction monitoring mode after electrospray ionisation in negative mode. Two transitions were used per analyte to ensure the selectivity and the sensitivity of the method. Used analytical methods were validated according to international guidelines [38–41]. Urinary concentrations of analytes were both corrected using urinary concentrations of creatinine on a Cobas® 8000 (Roche) and urinary specific gravity on a hand-helded refractometer.

Statistical methods

A descriptive analysis of the responses to the questionnaires was conducted with 95% confidence interval for qualitative variables. Mean, standard deviation, median, minimum and maximum and graphical representation in the form of boxplots were carried out for quantitative variables.

The percentage of women consuming manufactured/industrial food (canned foods, cans or prepared foods) and the percentage of women with parabens in their personal care products were compared by a paired chi-square test.

A comparison of the three groups was made between the second trimester (T0), the third trimester (T+2 months) and after the last (T+14 months) home visits by an analysis of variance for the mean scores for each dimension of the perception questionnaire. Mean urine concentrations of bisphenol A, chlorinated derivatives

and parabens in T0 and T+2 months and T+4 months (delivery) were assessed by a paired Student test, as mean concentrations of bisphenol A and parabens in colostrum.

An analysis of the factors influencing a change in knowledge, attitudes and behaviours was carried out by multivariate logistic regression with variables explaining the consumption of a non-manufactured/industrial food or the absence of parabens in personal care products and as explanatory variables psycho-social scores, level of social deprivation (EPICES) [42] and ecological index of deprivation (European index of social deprivation), age, parity, gynecological and obstetric history.

The analysis was carried out on the SAS 9.4. software (SAS institute Inc., Cary, NC, USA).

Sociological analysis

Along with the RCT, a human and sociological approach has been set up. This approach aimed to analyse the conditions of efficacy (or inefficacy) of the intervention, using a qualitative method, to answer the question "Why and how does the intervention (not) work?". In particular, this part was supported by a sociologist and the principal investigator. This part was carried out (i) during the workshops, using observation grids, and described the interactions between the pregnant women and the animator of each workshop [43] (ii) towards the stakeholders (researchers, local actors and decision-makers) so as to evaluate transferability to other interventions. Thus, the collective and local dynamic underlying the development of intervention and consideration of points of view of pregnant women before the beginning of the study were assessed [44].

Methods: monitoring

Harms: adverse events related to the trial

Anxiety may be expected due to the administration of the psycho-social questionnaire [45]. Occurrence of serious adverse events (hospitalization, prolongation of hospitalization or death) was assessed (i) during the three home visits and (ii) for the entire time of pregnant women's participation in the PREVED study. In case of serious adverse event, the investigator described it on an especially planned form, according to the legislation and in order to correctly inform the promoter, the University Hospital of Poitiers, within 24 hours.

Trial status

Pregnant women began to enter the PREVED trial in April 2017. Recruitment is still open.

Discussion:

To our knowledge, the PREVED study is the first study to assess an intervention of environmental health education dedicated to perinatal period. Moreover, this study is innovative insofar as it tests the effect of the location of workshops (contextualized or not) through an interdisciplinary approach.

The design of the assessed intervention as part of the PREVED study involved 11 of the 16 BCTs, according to the taxonomy proposed by Michie and al [34], to diversify approaches. This intervention has been tailored to become accessible, according to health literacy, and to take our results into account.

According to the first results provided by the human and social sciences approach, the formation of small working groups for workshops promotes the sharing of experiences and savoir-faire. Each participant can ask her own questions and obtain answers adapted to her expectations; in this way, the intervention is personalized. Moreover, the intervention addresses clear, positive and non-alarmist messages to the participants. The scope of the messages may be enlarged if the workshops are contextualized, but this must be confirmed by a complete analysis after the study ending in 2020 [43]. However, the intervention construction

including different actors was hard and points of view of pregnant women were not sufficiently taken into account [44]. This work based on the human and social approach is in co-working progress.

Regarding the methods used to assess the effect of the intervention, several questions were asked before the protocol. Is the randomized controlled trial the best method of assessment? Which endpoint should be chosen? What kind of tool should be used? What precautions should be taken to avoid potential bias?

Experimental assessment methods for complex interventions, such as randomized controlled trials, seek to determine the effects of an intervention and have high internal validity; that is why they are reference methods. However, these methods do not take interactions between aspects of the intervention resulting from the effect into consideration, and they are consequently ill-adapted in terms of external validity and transferability. Regarding the assessment of health behaviors, the results are highly dependent on health determinants (individual characteristics, cultural and social environment and health care systems). Beyond efficacy, the issue of interpretation is raised. That is why feasibility, acceptability, adaptability and economic balance aspects of interventions must be discussed, as well as transferability of results in other contexts [46]. Indeed, analysis of complex interventions requires the mixed-methods approach we adopted for the PREVED study.

The primary endpoint was “consumption of manufactured/industrial food after the intervention”, not the concentration of biomarkers in biological matrices. A comparison of these concentrations before and after the intervention might be a good primary endpoint as suggested by a study in which a 3-day fast led to a decrease of concentration of urinary metabolites of BPA [47]. However, there exist contradictory data about urinary concentrations of BPA during pregnancy [48,49]. Consumption habits were not assessed in these studies so we cannot exclude changing them between two samplings on a same pregnant woman. That is why a socio-demographic questionnaire is used in the PREVED study. Urinary concentrations of parabens are not impacted by pregnancy status [50]. Regarding colostrum, which begins to form in the middle of pregnancy [51], it could have been a good biomarker of cumulative exposure to lipophilic molecules as BPA, Clx-BPA and parabens. However, this matrix is rare and difficult to obtain when avoiding contaminations by BPA. For all these reasons, biomarkers of exposure were not chosen as primary endpoint, but as secondary endpoints in the PREVED study.

Spot samples of urines are not restrictive and provide the best acceptability of the study by participating pregnant women. Twenty-four hour urine collection may have been preferable, given that this mode of sampling is not influenced by time of day. However, according to the literature, spot samples of urines provide reasonably reliable information on impregnation by BPA and parabens during pregnancy [50,52–54].

If we created a psycho-social questionnaire dedicated to EDC risk perception and belief in action for pregnant women, it was because such a tool does not exist in the literature. Four scores were created and validated for the PREVED study: (i) a score of EDC risk perception, subdivided into perceived severity and perceived susceptibility, (ii) a score of knowledge about EDC, (iii) a score about barriers to action of exposure reduction (“expected efforts to change one’s behaviour”) and (iv) a score of perceived ability to reduce one’s exposure to EDC. Although this last score is composed of only one item, it is used to define a precise lever of action of exposure reduction related to empowerment. Levers and barriers allow us to identify assess the belief in action, which is determinant in adoption of behaviour aimed at reducing exposure. Forms of responses were chosen according to the precision of responses we would like to obtain [23]. Thus, we sometimes chose categorical responses with Likert-type forms and, as often as possible, continuous responses with visual analogic scales because they provide the best accuracy and objectivity of the answers.

To avoid bias, precautions were taken. Our study was careful to minimize information bias: despite the absence of blindness, the investigator's practices and behaviors are likely to vary during visits, according to the allocation group. That is the reason why the hetero-administration of questionnaires by a single trained assessor, with a standardized interviewer's guide and a catalogue of photo images, was chosen for the PREVED study. Selection bias is controlled by trained PMI nurses to facilitate the enrolment of the pregnant women experiencing difficulties under their charge. This avoids an enrolment bias inasmuch as preceding studies highlighted the fact that participants for this type of studies were mostly women with a high socio-economic

level [35]. At the time of the analysis, results will be adjusted on confounding factors that affect the psycho-social dimensions and that will have been highlighted in this study.

Reduction exposure to EDC is crucial not only during pregnancy but all along the life course. Thus, findings of this study will sensitize researchers, local actors and policy makers to the need for primary prevention on EDC directed to the general public. Moreover, our findings will help to mobilize them in an interdisciplinary public health perspective to limit EDC exposure in population.

Abbreviations

BCT: Behaviour Change Technique

CCTIRS: Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé

CNIL: Commission Nationale Informatique et Libertés

CPP: Comité de Protection des Personnes

DisProSE: Dispositif de recherche interventionnelle en Promotion de la Santé Environnementale

EDC: Endocrine Disrupting Chemical

EDDS: Endocrine Disruptors Deux-Sèvres

EHE: Environmental Health Education

IR: Interventional research

PMI: Protection Maternelle et Infantile

PREVED: Pregnancy, Prevention, Endocrine Disruptors

RCT: Randomized Controlled Trial

UPLC-MS/MS: Ultra Performance Liquid Chromatography coupled with Tandem Mass Spectrometry

Acknowledgements

The authors thank the “Fondation de France” for its financial support. The authors would like to acknowledge the Biological Resource Centre of the University Hospital of Poitiers (no. BB-0033-00068) for the storage of the samples. The authors would like to thank Adeline Valliccioni, mide-wife student, Nathalie Morin from Mutualité française Poitou-Charentes, Christophe Malvault from IREPS and Sylvie Bonniol from PMI. The authors also thank Jimmy Ardouin (J.A.), Amélie Cant, Camille Gatien and Alexia Koudou, Master students at the University of Poitiers for their active contribution to the focus group and its analysis. The authors thank Sandy Bertin, Louise Mignet and Marion Gorgun for their participation in the administration of the questionnaire. The authors would like to thank the DisProSE Group: Celine Airaud, Marion Albouy-Llaty, Lydie Ancelot, Christine Berthome, Sylvie Bonniol, Delphine Charier, Yves Cottet, Marc-Hubert Depret, Marie-Laure Guillemot, Jean-Benoit Hardouin, Helene Le Turdu, Christophe Malvault, Virginie Migeot, Nathalie Morin, François Nivault, Sylvie Rabouan, Lynda Sifer-Rivière. Finally, the authors thank Jeffrey Arsham, English Professor at the University of Poitiers, for his help in the English translation of this publication.

Funding

The “Fondation de France” brought its financial support for this study by grant no. 2014-00050535.

Availability of data and materials

The data sets generated and analysed during this study are not publicly available.

Authors' contributions

This work is the result of numerous collaborations and exchanges. S.R., M.A.-L., V.M., S.Ra. designed the protocol. S.R. M.A.-L., V.M., S.Ra., H. E.-F. E.-O and DisProSE Group participated in conception and validation of the intervention. M.A-.L. and L.S.-R. supervised the human and social sciences approach. S.R. and M.A.-L. developed the questionnaires. J.-B.H. and L.E. carried out the metrological analysis for the psycho-social questionnaire. S.R., A.D. and N.V. developed analytical methods for determination of EDC in urines and colostrum. A.-S.G. is the trained assessor for the PREVED study. S.R. and M.A.-L. wrote the paper. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval and consent to participate

This trial received approval from the Ethics Committee of the University Hospital of Poitiers, France: approval no. 2015-18 RR/MLB/LB, from the CPP Ouest III: approval no. from the CCTIRS: approval no. 15.332 and from the CNIL: approval no. 916502. All participants signed an informed consent to participate. Participants are free to leave the study at any time.

References

1. World Health Organization Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Available online: http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/ (accessed on Jul 20, 2017).
2. Fan, Z.; Hu, J.; An, W.; Yang, M. Detection and occurrence of chlorinated byproducts of bisphenol a, nonylphenol, and estrogens in drinking water of china: comparison to the parent compounds. *Environ. Sci. Technol.* **2013**, *47*, 10841–10850, doi:10.1021/es401504a.
3. Fukazawa, H.; Watanabe, M.; Shiraishi, F.; Shiraishi, H.; Shiozawa, T.; Matsushita, H.; Terao, Y. Formation of chlorinated derivatives of bisphenol A in waste paper recycling plants and their estrogenic activities. *J. Health Sci. 48*.
4. Zhou, Y.; Chen, M.; Zhao, F.; Mu, D.; Zhang, Z.; Hu, J. Ubiquitous Occurrence of Chlorinated Byproducts of Bisphenol A and Nonylphenol in Bleached Food Contacting Papers and Their Implications for Human Exposure. *Environ. Sci. Technol.* **2015**, *49*, 7218–7226, doi:10.1021/acs.est.5b00831.
5. Barouki, R.; Gluckman, P. D.; Grandjean, P.; Hanson, M.; Heindel, J. J. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ. Health Glob. Access Sci. Source* **2012**, *11*, 42, doi:10.1186/1476-069X-11-42.
6. Bergman, A.; Heindel, J.; Jobling, S.; Kidd, K.; Zoeller, T. *State of the Science of Endocrine Disrupting chemicals*; 2012; ISBN 978 92 4 150503 1.
7. Veiga-Lopez, A.; Kannan, K.; Liao, C.; Ye, W.; Domino, S. E.; Padmanabhan, V. Gender-Specific Effects on Gestational Length and Birth Weight by Early Pregnancy BPA Exposure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, jc20151724, doi:10.1210/jc.2015-1724.
8. Gascon, M.; Casas, M.; Morales, E.; Valvi, D.; Ballesteros-Gómez, A.; Luque, N.; Rubio, S.; Monfort, N.; Ventura, R.; Martínez, D.; Sunyer, J.; Vrijheid, M. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and

childhood respiratory tract infections and allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2015**, *135*, 370–378, doi:10.1016/j.jaci.2014.09.030.
9. Kalkbrenner, A. E.; Schmidt, R. J.; Penlesky, A. C. Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care* **2014**, *44*, 277–318, doi:10.1016/j.cppeds.2014.06.001.
10. Newbold, R. R.; Padilla-Banks, E.; Jefferson, W. N.; Heindel, J. J. Effects of endocrine disruptors on obesity. *Int. J. Androl.* **2008**, *31*, 201–208, doi:10.1111/j.1365-2605.2007.00858.x.
11. Legler, J.; Fletcher, T.; Govarts, E.; Porta, M.; Blumberg, B.; Heindel, J. J.; Trasande, L. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100*, 1278–1288, doi:10.1210/jc.2014-4326.
12. Ferguson, K. K.; Peterson, K. E.; Lee, J. M.; Mercado-García, A.; Blank-Goldenberg, C.; Téllez-Rojo, M. M.; Meeker, J. D. Prenatal and peripubertal phthalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* **2014**, *47*, 70–76, doi:10.1016/j.reprotox.2014.06.002.
13. Gaudriault, P.; Mazaud-Guittot, S.; Lavoué, V.; Coiffec, I.; Lesné, L.; Dejucq-Rainsford, N.; Scholze, M.; Kortenkamp, A.; Jégou, B. Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants. *Environ. Health Perspect.* **2017**, *125*, 087004, doi:10.1289/EHP1014.
14. Di Renzo, G. C.; Conry, J. A.; Blake, J.; DeFrancesco, M. S.; DeNicola, N.; Martin, J. N.; McCue, K. A.; Richmond, D.; Shah, A.; Sutton, P.; Woodruff, T. J.; van der Poel, S. Z.; Giudice, L. C. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **2015**, *131*, 219–225, doi:10.1016/j.ijgo.2015.09.002.
15. Sathyanarayana, S.; Focareta, J.; Dailey, T.; Buchanan, S. Environmental exposures: how to counsel preconception and prenatal patients in the clinical setting. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2012**, *207*, 463–470, doi:10.1016/j.ajog.2012.02.004.
16. Habert, R. Impact des facteurs environnementaux sur la reproduction masculine [Impact of environment factors on male reproduction]. *La Lettre du Gynécologue* **2014**, 16–21.
17. Danish Ministry of Environment Expecting a Baby? A Practical Guide for Women Who Are Planning To Be or Are Pregnant Available online: http://www.wecf.eu/english/articles/2012/04/broshure-expecting-a-baby.php (accessed on Aug 20, 2018).
18. Ministère des solidarités et de la santé Stratégie Nationale de Santé 2018-2022 [Ministry of Solidarity and Health - National Health Strategy 2018-2022].
19. Grason, H. A.; Misra, D. P. Reducing Exposure to Environmental Toxicants Before Birth: Moving from Risk Perception to Risk Reduction. *Public Health Rep.* **2009**, *124*, 629–641.
20. Vogel, J. M. Perils of paradigm: Complexity, policy design, and the Endocrine Disruptor Screening Program. *Environ. Health* **2005**, *4*, 2, doi:10.1186/1476-069X-4-2.
21. LOI constitutionnelle n° 2005-205 du 1er mars 2005 relative à la Charte de l'environnement (accessed on Jan 20, 2015).
22. Hawe, P.; Potvin, L. What is population health intervention research? *Can. J. Public Health Rev. Can. Santé Publique* **2009**, *100*, Suppl I8-14.
23. Leplège, A.; Coste, J. *Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie : méthodes et applications* [Measuring Perceptual Health and Quality of Life: Methods and Applications]; Estem, 2002; ISBN 2 84371 136 3.
24. Che, S.-R.; Barrett, E. S.; Velez, M.; Conn, K.; Heinert, S.; Qiu, X. Using the Health Belief Model to Illustrate Factors That Influence Risk Assessment during Pregnancy and Implications for Prenatal Education about Endocrine Disruptors. *Policy Futur. Educ.* **2014**, *12*, 961–974, doi:10.2304/pfie.2014.12.7.961.
25. Antonovsky, A. The structure and properties of the sens of coherence scale. *Soc. Sci. Med.* **1993**, 725–733.
26. Heaman, M. I.; Gupton, A. L. Psychometric testing of the Perception of Pregnancy Risk Questionnaire. *Res. Nurs. Health* **2009**, *32*, 493–503, doi:10.1002/nur.20342.
27. Vallieres, E. .; Vallerand, R. . Traduction Et Validation Canadienne-Française De L'échelle De L'estime De Soi De Rosenberg [The Rosenberg's self esteem scale - French-Canadian translation and validation]. *Int. J. Psychol.* **1990**, 305–316.
28. Célant, N.; Rochereau, T. L'Enquête santé européenne - Enquête santé et protection sociale (EHIS-ESPS) 2014.
29. Enquête Nationale Périnatale (ENP) - Les NAISSANCES en 2010 et leur évolution depuis 2003.
30. Wallston, K. .; Wallston, B. .; DeVellis, R. Development of the multidimensional health locus of control (MHLC) scales. **1978**, 160–170.

31. Bruchon-Schweitzer, M. Psychologie de la santé. Modèles, concepts et methodes. In; 2002; pp. 313–314 ISBN 2-10-049039-7.
32. Gauthier, J.; Bouchard, S. Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State–Trait Anxiety Inventory de Spielberger [A French-Canadian adaptation of the revised version of Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory]. *Can. J. Behav. Sci. Rev. Can. Sci. Comport* **1993**, 559–578.
33. Marteau, T. .; Bekker, H. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State—Trait Anxiety Inventory (STAI). *Br. J. Clin. Psychol* **1992**, 301–306.
34. Michie, S.; Richardson, M.; Johnston, M.; Abraham, C.; Francis, J.; Hardeman, W.; Eccles, M. P.; Cane, J.; Wood, C. E. The Behavior Change Technique Taxonomy (v1) of 93 Hierarchically Clustered Techniques: Building an International Consensus for the Reporting of Behavior Change Interventions. *Ann. Behav. Med.* **2013**, *46*, 81–95, doi:10.1007/s12160-013-9486-6.
35. Albouy-Llaty, M.; Dupuis, A.; Grignon, C.; Strezlec, S.; Pierre, F.; Rabouan, S.; Migeot, V. Estimating drinking-water ingestion and dermal contact with water in a French population of pregnant women for emerging contaminants risk assessment: the EDDS cohort study. *J Expo Sci Env Epid*.
36. Grignon, C.; Venisse, N.; Rouillon, S.; Brunet, B.; Bacle, A.; Thevenot, S.; Migeot, V.; Dupuis, A. Ultrasensitive determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives in urine using a high-throughput UPLC-MS/MS method. *Anal. Bioanal. Chem.* **2016**, *408*, 2255–2263, doi:10.1007/s00216-015-9288-8.
37. Cariot, A.; Dupuis, A.; Albouy-Llaty, M.; Legube, B.; Rabouan, S.; Migeot, V. Reliable quantification of bisphenol A and its chlorinated derivatives in human breast milk using UPLC-MS/MS method. *Talanta* **2012**, *100*, 175–182, doi:10.1016/j.talanta.2012.08.034.
38. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1) 2005.
39. NORMAN, Protocol for the validation of chemical and biological monitoring methods 2009.
40. European Medicines Agency, Commitee for Medicinal Products for Human Use, Guideline on Bioanalytical Method Validation, 2015.
41. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Aministration, Bioanalytical Method Validation, 2001.
42. Bihan, H.; Laurent, S.; Sass, C.; Nguyen, G.; Huot, C.; Moulin, J. J.; Guegen, R.; Le Toumelin, P.; Le Clésiau, H.; La Rosa, E.; Reach, G.; Cohen, R. Association among individual deprivation, glycemic control, and diabetes complications: the EPICES score. *Diabetes Care* **2005**, *28*, 2680–2685.
43. Ribreau, L. *Ateliers d'éducation pour la santé environnementale dans le cadre de l'étude PREVED : Pregnancy, Prevention, Endocrine Disruptors (Mémoire en vue de l'obtention du diplôme d'Etat de sage-femme)* [Environmental Health Education Workshops as part of the PREVED study: Pregnancy, Prevention, Endocrine Disruptors (Dissertation for Midwifery Diploma)]; 2018;
44. Charlet Neveur, M. *Les actions de prévention et de promotion en santé environnementale - L'exemple de PREVED, analyse de l'action "ma maison, mon environnement santé" (Master 2 Recherche en Santé Publique)* [Prevention and promotion actions in environmental health - The example of PREVED, analysis of the action "my home, my health environment" (Dissertation for Master's degree, Research in Public Health)]; 2017;
45. Rouillon, S.; Deshayes-Morgand, C.; Enjalbert, L.; Rabouan, S.; Hardouin, J.-B.; Group DisProSE; Migeot, V.; Albouy-Llaty, M. Endocrine Disruptors and Pregnancy: Knowledge, Attitudes and Prevention Behaviors of French Women. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* **2017**, *14*, doi:10.3390/ijerph14091021.
46. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé 2013,.
47. Rudel, R. A.; Gray, J. M.; Engel, C. L.; Rawsthorne, T. W.; Dodson, R. E.; Ackerman, J. M.; Rizzo, J.; Nudelman, J. L.; Brody, J. G. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethyhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environ. Health Perspect.* **2011**, *119*, 914–920, doi:10.1289/ehp.1003170.
48. Fisher, M.; Arbuckle, T. E.; Mallick, R.; LeBlanc, A.; Hauser, R.; Feeley, M.; Koniecki, D.; Ramsay, T.; Provencher, G.; Bérubé, R.; Walker, M. Bisphenol A and phthalate metabolite urinary concentrations: Daily and across pregnancy variability. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* **2015**, *25*, 231–239, doi:10.1038/jes.2014.65.
49. Jusko, T. A.; Shaw, P. A.; Snijder, C. A.; Pierik, F. H.; Koch, H. M.; Hauser, R.; Jaddoe, V. W. V.; Burdorf, A.; Hofman, A.; Tiemeier, H.; Longnecker, M. P. Reproducibility of urinary bisphenol A concentrations measured during pregnancy in the Generation R Study. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* **2014**, *24*, 532–536, doi:10.1038/jes.2014.23.
50. Smith, K. W.; Braun, J. M.; Williams, P. L.; Ehrlich, S.; Correia, K. F.; Calafat, A. M.; Ye, X.; Ford, J.; Keller, M.; Meeker, J. D.; Hauser, R. Predictors and variability of urinary paraben concentrations in men and women, including before and during pregnancy. *Environ. Health Perspect.* **2012**, *120*, 1538–1543, doi:10.1289/ehp.1104614.

51. Neville, M. C.; Morton, J.; Umemura, S. Lactogenesis: The Transition from Pregnancy to Lactation. *Pediatr. Clin. North Am.* **2001**, *48*, 35–52, doi:10.1016/S0031-3955(05)70284-4.
52. Braun, J. M.; Smith, K. W.; Williams, P. L.; Calafat, A. M.; Berry, K.; Ehrlich, S.; Hauser, R. Variability of urinary phthalate metabolite and bisphenol A concentrations before and during pregnancy. *Environ. Health Perspect.* **2012**, *120*, 739–745, doi:10.1289/ehp.1104139.
53. Dewalque, L.; Pirard, C.; Vandepaer, S.; Charlier, C. Temporal variability of urinary concentrations of phthalate metabolites, parabens and benzophenone-3 in a Belgian adult population. *Environ. Res.* **2015**, *142*, 414–423, doi:10.1016/j.envres.2015.07.015.
54. Lassen, T. H.; Frederiksen, H.; Jensen, T. K.; Petersen, J. H.; Main, K. M.; Skakkebæk, N. E.; Jørgensen, N.; Kranich, S. K.; Andersson, A.-M. Temporal variability in urinary excretion of bisphenol A and seven other phenols in spot, morning, and 24-h urine samples. *Environ. Res.* **2013**, *126*, 164–170, doi:10.1016/j.envres.2013.07.001.

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

- Publications :

• **S.ROUILLON**, N.VENISSE, M.ALBOUY-LLATY, G.BINSON, J.LELONG, P.PIERRE-EUGÈNE, S.RABOUAN, V.MIGEOT, A.DUPUIS : « Exposure to phenolic endocrine disrupting chemicals during pregnancy: determination in urines and colostrum of women from the French EDDS cohort study », (en préparation)

• **S.ROUILLON**, H.EL FELLAH EL OUAZZANI, J-B.HARDOUIN, L.ENJALBERT, L.SIEFER-RIVIÈRE, A.DUPUIS, N.VENISSE, A-S.GOURGUES, S.RABOUAN, THE DISPROSE-GROUP, V.MIGEOT, M.ALBOUY-LLATY : « Environmental health education intervention to reduce exposure to endocrine disruptors: study protocol of PREVED cohort », (en préparation)

• **S.ROUILLON**, H.EL FELLAH EL OUAZZANI, S.RABOUAN, V.MIGEOT, M.ALBOUY-LLATY : « Determinants of risk perception related to exposure to endocrine disruptors during pregnancy: a qualitative and quantitative study on French women in the perinatal period », (soumis à **Int J Environ Res Public Health**)

• **S.ROUILLON**, C.DESHAYES-MORGAND, L.ENJALBERT, S.RABOUAN, J-B.HARDOUIN, THE DISPROSE GROUP, V.MIGEOT, M.ALBOUY-LLATY : « Endocrine disruptors and pregnancy: knowledge, attitudes and behaviors of exposure reduction among French women », **Int J Environ Res Public Health**, 2017 (doi: 10.3390/ijerph14091021)

• C.GRIGNON, N.VENISSE, **S.ROUILLON**, B.BRUNET, A.BACLE, S.THEVENOT, V.MIGEOT, A.DUPUIS : « Ultrasensitive determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives in urine using a high-throughput UPLC-MS/MS method », **Anal Bioanal Chem**, 2016 (408:2255-2263)

- Communications orales :

• **S.ROUILLON**, A.DUPUIS, M.ALBOUY-LLATY, J.LELONG, G.BINSON, V.MIGEOT, N.VENISSE : « Exposition aux parabènes pendant la grossesse : dosage dans les urines de femmes enceintes de la cohorte française EDDS », 26ème congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA), 2018

• **S.ROUILLON**, V.MIGEOT, N.MORIN, S.BONNIOL, C.MALVAULT, M.ALBOUY-LLATY : « Déterminants de la perception du risque lié à l'exposition aux perturbateurs endocriniens chez la femme enceinte », 7ème congrès international d'épidémiologie et de santé publique de l'Association Des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF) et de l'association pour le développement de l'EPIdémiologie de TERrain (EPITER), 2016

- Communications affichées :

• **S.ROUILLON**, L.ENJALBERT, J-B. HARDOUIN, V.MIGEOT, M.ALBOUY-LLATY, GROUPE DISPROSE : « Perception du risque des perturbateurs endocriniens et grossesse : conception d'un questionnaire psycho-social », 2ème congrès international d'épidémiologie et de santé publique de l'Association Des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF) et de la Société Française de Santé Publique (SFSP), 2017

• M.ALBOUY-LLATY, L.SIFER-RIVIERE, **S.ROUILLON**, MH.DEPRET, JB.HARDOUIN, S.RABOUAN, V.MIGEOT, GROUPE DISPROSE : « Recherche interventionnelle en promotion de la santé environnementale : projet PREVED (Pregnancy,

Prevention, Endocrine Disruptors) », Colloque INCa « Recherche interventionnelle en santé des populations », Paris, 2016

- **S.ROUILLON**, V.MIGEOT, A.VALLICCIONI, J.ARDOUIN, N.MORIN, S.BONNIOL, C.MALVAULT, S.RABOUAN, M.ALBOUY-LLATY : « Déterminants de la perception du risque lié à l'exposition aux perturbateurs endocriniens chez la femme enceinte : une étude qualitative », Journée de recherche Tours-Poitiers-Limoges, 2016

- M.ALBOUY-LLATY, **S.ROUILLON**, N.MORIN, C.AIRAUD, C.MALVAULT, F.NIVAULT, S.BONNIOL, MH.DEPRET, L.ANCELOT, L.SIFER-RIVIERE, JB.HARDOUIN, C.BERTHOME, Y.COTTET, S.RABOUAN, V.MIGEOT : « DisProSe : Dispositif de recherche interventionnelle en promotion de la santé environnementale », Colloque IREPS « Chercheurs et acteurs de santé publique : travaillons ensemble ! », Poitiers, 2016

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Outils d'évaluation d'une intervention d'éducation pour la santé environnementale périnatale

Résumé

De nombreuses affections chez l'enfant et l'adulte sont associées à une exposition *in utero* à des perturbateurs endocriniens (PE). Pour réduire cette exposition, des interventions d'éducation pour la santé environnementale périnatale se développent. Ils font évoluer des dimensions psychosociales que sont la perception du risque (PR) et la croyance en l'action de réduction de l'exposition (CAR), mais peu d'entre eux sont évalués

L'étude de recherche interventionnelle PREVED a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une intervention d'éducation pour la santé environnementale pour des femmes enceintes, visant à diminuer leur exposition aux PE.

Les objectifs de ces travaux métrologiques étaient de développer des outils (i) analytiques et (ii) épidémiologiques en vue d'évaluer l'efficacité de l'intervention. Ainsi, (i) des méthodes analytiques ultrasensibles par LC-MS/MS permettant de doser les fractions non conjuguées de PE dans les urines et le colostrum ont été développées et validés sur des prélèvements recueillis dans le cadre de la cohorte périnatale EDDS; (ii) un questionnaire psychosocial explorant la PR, la CAR et les connaissances des femmes enceintes au moyen de scores a été conçu.

Ces travaux s'inscrivent dans une approche interdisciplinaire de santé environnementale. Ils proposent des méthodes analytiques fiables pour mesurer l'exposition aux PE étudiés d'une part, et un questionnaire évaluant connaissances, attitudes et pratiques des femmes enceintes sur la question des PE d'autre part. Ces outils permettront de mesurer l'impact de l'intervention d'éducation pour la santé environnementale périnatale.

Mots-clés : santé environnementale, perturbateurs endocriniens, grossesse, prévention périnatale, psychologie de la santé, expologie, bisphénol-A, dérivés chlorés du bisphénol-A, parabènes

Assessment tools of a perinatal environmental health education intervention

Abstract

Childhood and adulthood diseases are associated to *in utero* exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs). To reduce this exposure, environmental health education interventions dedicated to perinatal period are implemented. These interventions change psychosocial dimensions such as risk perception (RP) and belief in the action of exposure reduction (BAR), but few are assessed.

The interventional research PREVED study aims to assess efficacy of a perinatal environmental health education intervention to reduce pregnant women exposure to EDC.

The objectives of this work were to develop (i) analytical and (ii) epidemiological tools to evaluate the efficacy of the intervention. Thus, (i) ultrasensitive LC-MS/MS analytical methods were developed to determine unconjugated fractions of EDCs in urine and colostrum and validated using samples collected from the EDDS perinatal cohort; (ii) a psychosocial questionnaire exploring RP, BAR and knowledge of pregnant women by means of scores was developed.

This work, part of an interdisciplinary approach to environmental health, proposes reliable analytical methods to assess exposure to the studied EDCs on the one hand, and a questionnaire assessing knowledge, attitudes and practices of pregnant women about EDCs on the other hand. The impact of the perinatal environmental health education intervention will be assessed using these tools.

Keywords: environmental health, endocrine disruptors, pregnancy, perinatal prevention, health psychology, expology, bisphenol-A, chlorinated derivatives of bisphenol-A, parabens

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Outils d'évaluation d'une intervention d'éducation pour la santé environnementale périnatale

Résumé

De nombreuses affections chez l'enfant et l'adulte sont associées à une exposition *in utero* à des perturbateurs endocriniens (PE). Pour réduire cette exposition, des interventions d'éducation pour la santé environnementale périnatale se développent. Ils font évoluer des dimensions psychosociales que sont la perception du risque (PR) et la croyance en l'action de réduction de l'exposition (CAR), mais peu d'entre eux sont évalués

L'étude de recherche interventionnelle PREVED a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une intervention d'éducation pour la santé environnementale pour des femmes enceintes, visant à diminuer leur exposition aux PE.

Les objectifs de ces travaux métrologiques étaient de développer des outils (i) analytiques et (ii) épidémiologiques en vue d'évaluer l'efficacité de l'intervention. Ainsi, (i) des méthodes analytiques ultrasensibles par LC-MS/MS permettant de doser les fractions non conjuguées de PE dans les urines et le colostrum ont été développées et validés sur des prélèvements recueillis dans le cadre de la cohorte périnatale EDDS; (ii) un questionnaire psychosocial explorant la PR, la CAR et les connaissances des femmes enceintes au moyen de scores a été conçu.

Ces travaux s'inscrivent dans une approche interdisciplinaire de santé environnementale. Ils proposent des méthodes analytiques fiables pour mesurer l'exposition aux PE étudiés d'une part, et un questionnaire évaluant connaissances, attitudes et pratiques des femmes enceintes sur la question des PE d'autre part. Ces outils permettront de mesurer l'impact de l'intervention d'éducation pour la santé environnementale périnatale.

Mots-clés : santé environnementale, perturbateurs endocriniens, grossesse, prévention périnatale, psychologie de la santé, expologie, bisphénol-A, dérivés chlorés du bisphénol-A, parabènes