



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Découverte de perchlorate dans l'eau potable du Nord Pas-de-Calais
Etude de l'association entre fonction thyroïdienne néonatale et
exposition gestationnelle au perchlorate.

Présentée et soutenue publiquement le 19 juin 2014 à 14h
au Pôle Formation
Par Eva Aernout

JURY

Président :

Monsieur le Professeur SALOMEZ

Assesseurs :

Monsieur le Professeur BEUSCART

Madame le Docteur RICHARD

Monsieur le Docteur CHAUD

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur CHAUD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARDPHE	Association régionale pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
AFDPHE	Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
ARS	Agence régionale de santé
Cire	Cellule de l'InVS en région
Cnil	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CSP	Code de la santé publique
DGS	Direction générale de la santé
DSE	Département santé environnement
InVS	Institut national de veille sanitaire
SA	Semaines d'aménorrhée
SDN	Société des eaux du nord
OMS	Organisation mondiale de la santé
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
TRH	Thyreotropin releasing hormone
TSH	Thyroid stimulating hormone ou Thyréostimuline

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
I. La découverte de perchlorate dans l'eau potable en France	3
A. Découverte du perchlorate en Aquitaine puis dans le Nord Pas-de-Calais .	3
B. Evaluation des risques dans le Nord Pas-de-Calais.....	4
1. Expertise collective et nouvel avis de l'Anses	4
2. Cartographie de la contamination par le perchlorate	4
3. Origine de la contamination.....	5
C. Mesures de gestion	6
1. Arrêt du captage de Flers-en-Escrebieux.....	6
2. Traitement de l'eau contaminée	7
a) Traitement par filtration membranaire.....	7
b) Traitement par résine échangeuse d'ions.....	7
c) Dilution de l'eau des ressources.....	7
3. Arrêté de restriction de consommation.....	8
4. Communication	8
a) Le communiqué de presse	8
b) La plateforme téléphonique.....	9
II. Etats des connaissances des effets du perchlorate sur la santé humaine	11
A. Généralités	11
B. Physiopathologie	11
C. Effets sanitaires possibles par consommation d'eau de boisson contaminée chez l'adulte	12
D. Effets sanitaires possibles par consommation d'eau de boisson contaminée chez la femme enceinte, le fœtus et le nouveau-né.....	13
1. Fonction thyroïdienne de la mère et de l'enfant pendant la gestation ..	13
2. Effet potentiel du perchlorate pendant la grossesse.....	14
a) Mécanisme direct	14
b) Mécanisme indirect	14
3. Bibliographie des études évaluant l'association entre exposition au perchlorate pendant la grossesse et perturbations thyroïdiennes à la naissance	15
a) Etudes en défaveur d'un lien entre perchlorate et hypothyroïdie.....	15
b) Etudes en faveur d'un lien entre perchlorate et hypothyroïdie	17
c) Conclusion de la recherche bibliographique.....	17

III. Etudes épidémiologiques.....	20
IV. Objectif de l'étude	22
Matériels et méthodes.....	23
I. Population d'étude	23
II. Recueil des données	24
A. Données individuelles sur le nouveau-né et la commune de résidence de la mère.....	24
B. Données au niveau de la commune : mesure de l'exposition au perchlorate .	25
III. Data management	26
IV. Analyses statistiques	26
V. Aspects institutionnels et éthiques.....	27
Résultats	29
I. Flow-chart.....	29
II. Description de la population	30
III. Analyses inférentielles bivariées.....	34
IV. Modèle mixte multivarié	34
Discussion	36
Conclusion.....	42
Références bibliographiques	43
Annexes	47
Annexe 1 : Questions-réponses à destination du grand public	47
Annexe 2 : Avis de l'InVS sur la faisabilité de la réalisation d'une étude permettant d'identifier un excès de pathologies hypothyroïdiennes dans les zones contaminées.....	49
Annexe 3 : Carton buvard de l'ARDPHE.....	52
Annexe 4 : Brochure d'information des parents pour le dépistage néonatal « 3 jours, l'âge du dépistage »	53

RESUME

Contexte : Suite à la découverte de perchlorate dans le réseau de distribution d'eau potable du Nord Pas-de-Calais, un arrêté de restriction de consommation d'eau a été pris pour les nouveau-nés et les femmes enceintes des communes les plus exposées. Dans le cadre de la réponse à cette alerte sanitaire, la Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région (Cire) a été chargée d'évaluer la répercussion du perchlorate sur la fonction thyroïdienne des nouveau-nés de la région.

Objectif : Rechercher une association entre la mesure de thyroid-stimulating hormone (TSH) néonatale et la concentration en perchlorate dans le réseau d'eau potable de la commune de résidence de la mère.

Méthode : Cette étude écologique incluait tous les nouveau-nés du Nord Pas-de-Calais, nés entre janvier et octobre 2012 et ayant bénéficié d'une mesure de la TSH à l'occasion du test de dépistage de l'hypothyroïdie. Pour évaluer leur exposition au perchlorate pendant la grossesse, la concentration de perchlorate dans l'eau de la commune de résidence de la mère était recueillie. Une régression linéaire mixte, avec un effet aléatoire sur la commune, et ajustée sur des facteurs dont l'influence sur la TSH est connue, a permis d'étudier le lien entre TSH et perchlorate. Les facteurs d'ajustement étaient le sexe du nouveau-né, le terme de la grossesse ainsi que le jour du prélèvement de la mesure de TSH.

Résultats : Sur la période d'étude, 38 495 nouveau-nés ont été inclus. Après log-transformation de la TSH afin de normaliser cette variable, le modèle ne retrouvait pas de lien statistiquement significatif entre le taux de perchlorate et la TSH ($p = 0,16$), à sexe, terme et jour de prélèvement constants. Les facteurs associés significativement à une élévation de la TSH étaient le sexe masculin ($p < 0,01$), un terme à la naissance plus avancé ($p < 0,01$), ainsi qu'un prélèvement plus précoce ($p = 0,05$).

Conclusion : Cette étude ne montrait pas d'association statistiquement significative entre la concentration en perchlorate dans l'eau de boisson et la fonction thyroïdienne du nouveau-né. Cette étude écologique, réalisée sur un grand nombre de sujets était néanmoins soumise à de nombreuses limites et ne permettait pas de

conclure à l'absence d'effet sanitaire du perchlorate aux doses retrouvées dans l'eau de boisson.

INTRODUCTION

I. La découverte de perchlorate dans l'eau potable en France

A. Découverte du perchlorate en Aquitaine puis dans le Nord Pas-de-Calais

Fin 2010, du perchlorate est détecté dans une nappe phréatique à proximité d'un ancien site industriel en Gironde. En l'absence de valeurs réglementaires pour cette substance, le Ministère chargé de la santé a saisi, le 31 janvier 2011, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), afin qu'elle évalue les risques sanitaires pour les consommateurs.

En juin 2011, l'Anses concluait que le lien entre la présence de perchlorate dans l'eau et d'éventuels effets sanitaires n'était pas clairement démontré et proposait une valeur de gestion visant à prévenir l'apparition d'effets biologiques (1). Le 29 juillet 2011, la Direction générale de la santé (DGS) fixait donc deux valeurs seuil, dans une logique de principe de précaution : 15 µg de perchlorate par litre d'eau pour la population générale et 4 µg/L de perchlorate par litre d'eau pour les nourrissons de moins de 6 mois.

La pollution industrielle à l'origine de cette contamination en Aquitaine ayant été rapidement identifiée comme provenant de la Société Nationale de Poudre et d'Explosifs (SNPE), des ressources non contaminées ont été substituées à celles contaminées afin que tous les niveaux de perchlorate diminuent sous le seuil de 4 µg/L.

En parallèle, une campagne de recherche de perchlorate était entreprise en France sur certains captages d'alimentation en eau potable. Le 27 septembre 2011, la Société des eaux du Nord (SDN), un des exploitants des réseaux d'alimentation en eau potable du Nord Pas-de-Calais, signalait à l'Agence régionale de la santé (ARS) la découverte de perchlorate dans plusieurs forages de la commune de Flers-en-Escrebieux. Les valeurs retrouvées inquiétaient particulièrement l'exploitant, car elles étaient supérieures aux seuils proposés par la Direction générale de la santé.

Dès septembre 2011, l'ARS, avec l'appui de la Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région (Cire), les préfetures du Nord et du Pas-de-Calais, les mairies des communes concernées ainsi que les distributeurs d'eau se sont concertés pour préparer une réponse à cette pollution. Parmi les actions proposées figuraient l'actualisation des connaissances sur les effets du perchlorate sur la santé humaine, ainsi que la mise en place de mesures visant à réduire les taux de perchlorate dans l'eau du robinet d'une part, et à protéger les populations les plus fragiles d'autre part.

B. Evaluation des risques dans le Nord Pas-de-Calais

1. Expertise collective et nouvel avis de l'Anses

Le 27 avril 2014, a une nouvelle fois été saisie par la DGS d'une demande d'avis sur les études épidémiologiques portant sur les associations entre une exposition au perchlorate dans l'eau de boisson et la fonction thyroïdienne chez la femme enceinte, le fœtus et le nouveau-né. L'agence a constitué un groupe d'expertise collective en juin 2012. Une bibliographie sur le sujet du perchlorate a alors été réalisée ; les résultats des études épidémiologiques examinées par les experts ne permettaient pas de conclure à l'existence ou à l'absence d'une association chez les femmes enceintes ou les nouveau-nés entre les niveaux de Thyroid stimulating hormone (TSH) et les concentrations en perchlorate dans les eaux de boisson. Au vu de ces données, l'Anses concluait à l'impossibilité de quantifier le risque sanitaire lié à un dépassement des seuils et proposait de fixer des valeurs maximales pour les populations les plus sensibles.

En mai 2012, la DGS, soutenue par les recommandations de l'Anses, se prononçait sur des seuils de non consommation d'eau potable. :

- adulte : pas de restriction de consommation ;
- femme enceinte : < 15 µg/L ;
- nourrisson de moins de 6 mois : < 4 µg/L.

2. Cartographie de la contamination par le perchlorate

Devant une origine probablement diffuse et ancienne de la contamination par le perchlorate, la DGS préconisait l'extension des mesures au niveau régional par le Département santé environnement (DSE) de l'ARS afin de disposer d'une

cartographie de la teneur en perchlorate des eaux de distribution de la région du Nord Pas-de-Calais.

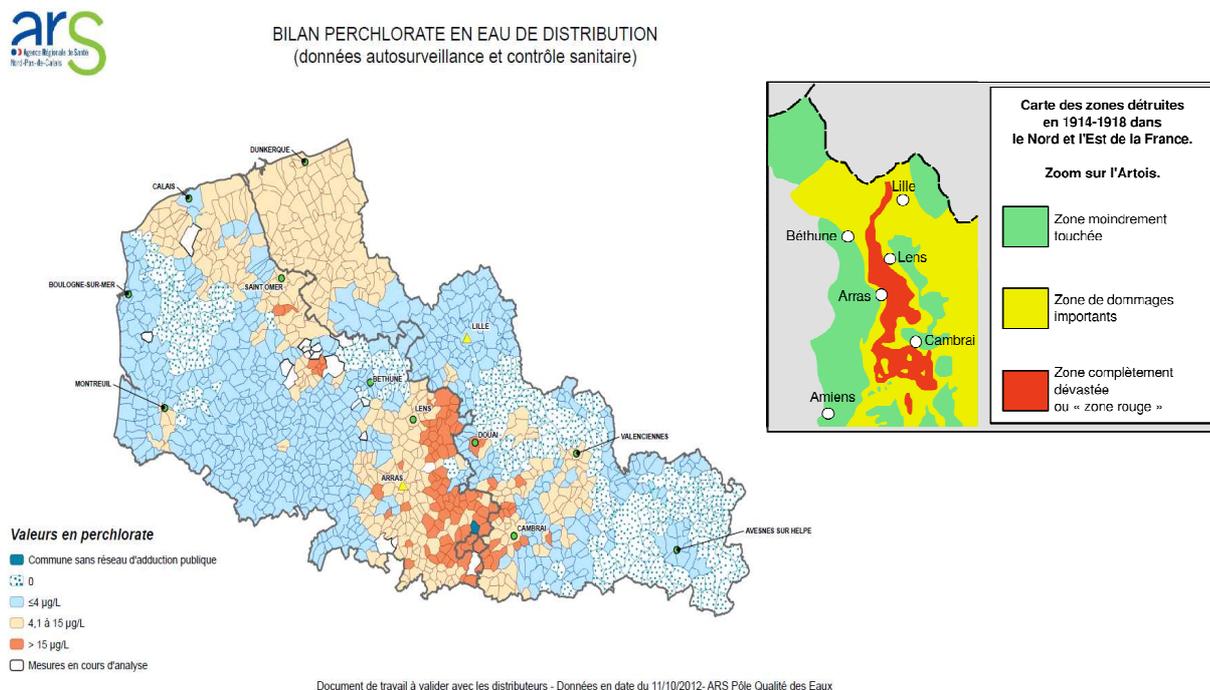
Les concentrations en perchlorate les plus élevées se retrouvaient dans l'Arrageois, la région lensoise, le Douaisis et la région d'Hénin-Beaumont. Elles se retrouvaient aussi dans un certain nombre de petits villages, où existent des forages isolés (figure 1).

3. Origine de la contamination

Le Bureau des ressources géologiques et minières (BRGM) a été chargé de déterminer l'origine de la contamination de l'eau par le perchlorate dans le Nord Pas-de-Calais.

Plusieurs origines de la pollution étaient envisageables. Les deux principales sources initialement suspectées étaient d'une part les engrais en provenance du Chili, intensivement utilisés au début du vingtième siècle, et d'autre part le perchlorate contenu dans la poudre de certaines munitions utilisées lors de la Première Guerre Mondiale. Cette seconde hypothèse était la plus vraisemblable ; en effet, on observait une superposition des zones contaminées par le perchlorate et des zones de bombardements de la Première Guerre Mondiale, en particulier sur la ligne de front qui se trouvait à la limite entre la plaine de Flandres et le plateau d'Artois (figure 1). Néanmoins, des sources plus ponctuelles pourraient également avoir été en partie responsables de la contamination par lessivage du perchlorate au niveau de sites de production ou de conditionnement d'explosifs, ou encore par retombées de résidus de combustion lors de spectacles pyrotechniques (2).

Figure 1 : Cartographie du taux de perchlorate par commune du Nord Pas-de-Calais confrontée avec la cartographie des dégâts de la guerre 1914-1918 centrée sur la ligne de front à la limite entre la plaine de Flandres et le plateau d'Artois



C. Mesures de gestion

1. Arrêt du captage de Flers-en-Escrebieux

Pour que l'eau produite par la station de Flers-en-Escrebieux, sur laquelle les premières mesures avaient été réalisées, respecte la valeur maximale de 4 µg/L de perchlorate, le distributeur d'eau la Société des Eaux du Nord a commencé par arrêter les deux forages les plus contaminés le 13 septembre 2011, puis deux autres forages le 16 septembre. Malgré cela, l'eau produite à Flers-en-Escrebieux présentait toujours une teneur en perchlorate supérieure à 4 µg/L. La situation ne se stabilisant pas, la SDN décida d'arrêter tout le champ captant de Flers-en-Escrebieux.

2. Traitement de l'eau contaminée

Devant l'étendue de la contamination et l'impossibilité d'arrêter tous les forages concernés, plusieurs solutions pour diminuer la teneur en perchlorate furent évoquées.

a) Traitement par filtration membranaire

La mise en place de traitement par filtration membranaire est efficace mais présente un coût élevé. Par ailleurs, ce procédé pose le problème du devenir des ions retenus par les membranes.

b) Traitement par résine échangeuse d'ions

Certains pilotes ont été mis en place avec des résines échangeuses d'ions spécifiques au perchlorate. Au moment de l'alerte, ces résines n'étaient pas agréées, ni utilisées. Permettant potentiellement un abattement en perchlorate de 60 à 70 %, elles posaient plusieurs problèmes majeurs. D'une part, leur coût était élevé : le coût de mise en place du traitement par résine était estimé à 0,10 € / m³ en investissement auxquels s'ajoutaient, pour l'exploitation, 0,15 € / m³. Par ailleurs, le délai de mise en place de ces traitements était estimé entre trois et six mois par les sociétés distributrices et le délai d'obtention d'agrément de la Direction Générale de la Santé pour ces résines entre six mois et un an ; cette méthode n'était donc pas applicable sur le court terme. Enfin, problème supplémentaire, contrairement aux résines échangeuses d'ions pour traiter les nitrates, les résines spécifiques au perchlorate fonctionnaient par fixation. Elles n'étaient donc pas régénérables et devaient être détruites après une utilisation de six à neuf mois.

D'autres pilotes utilisaient des résines échangeuses d'ions déjà installées pour traiter les nitrates, qui permettent également un abattement de la teneur en perchlorate.

c) Dilution de l'eau des ressources

Compte-tenu du coût élevé de la mise en place d'un traitement, certains distributeurs ont fait le choix d'utiliser des interconnexions, de manière à mélanger eaux contaminées et eaux non-contaminées, afin de fournir aux populations une eau diluée en perchlorate, avec des taux inférieurs à ceux imposés.

Cette possibilité obligeait à exploiter au maximum les ressources à faible teneur en perchlorate. Elle était souvent préférée pour les collectivités de petite taille.

3. Arrêté de restriction de consommation

Le 13 juin 2012, les préfets du Nord et du Pas-de-Calais envoyèrent au Ministre de la santé un courrier, cosigné par le directeur général de l'ARS, pour lui demander son avis et trancher sur la pertinence de passer par un arrêté préfectoral pour mettre en œuvre des restrictions d'usage au lieu de simples recommandations à la population.

La conclusion de la réponse du ministre de la santé était la suivante : « Il n'y a pas besoin que les seuils de concentration en ion perchlorate au-dessus desquels des mesures doivent être prises pour protéger la population aient un caractère réglementaire. Dès lors qu'il y a un risque pour la santé des personnes, il faut intervenir. »

Compte tenu des échanges avec le cabinet du Ministre de la santé, en application des recommandations de la Direction générale de la santé et conformément à l'article R1321-29 du Code de la santé publique (CSP), il a été décidé, par principe de précaution, de restreindre par arrêté, pour l'ensemble des communes concernées, l'utilisation de l'eau du robinet pour les usages suivants :

- la préparation des biberons pour les nourrissons de moins de 6 mois, dès lors que la concentration en perchlorate dépassait 4 µg/l ;
- la consommation par les femmes enceintes et allaitantes, pour les usages alimentaires, dès lors que la concentration en perchlorate dépassait 15 µg/l.

La population concernée par ces restrictions était estimée à 30 000 personnes.

4. Communication

Avant même la parution de l'arrêté préfectoral de restriction, le grand public commençait à avoir connaissance de la problématique *perchlorate*. En effet, des questions de patients relatives au perchlorate avaient déjà été relayées à l'ARS par leurs médecins. Une communication sans délai sur le sujet s'avérait de ce fait nécessaire, tout retard nourrissant le sentiment de dissimulation de la situation.

a) Le communiqué de presse

Parallèlement à la parution des arrêtés préfectoraux de restriction de consommation d'eau, une conférence de presse s'est déroulée afin de communiquer les informations indispensables au grand public. De plus, les professionnels de santé

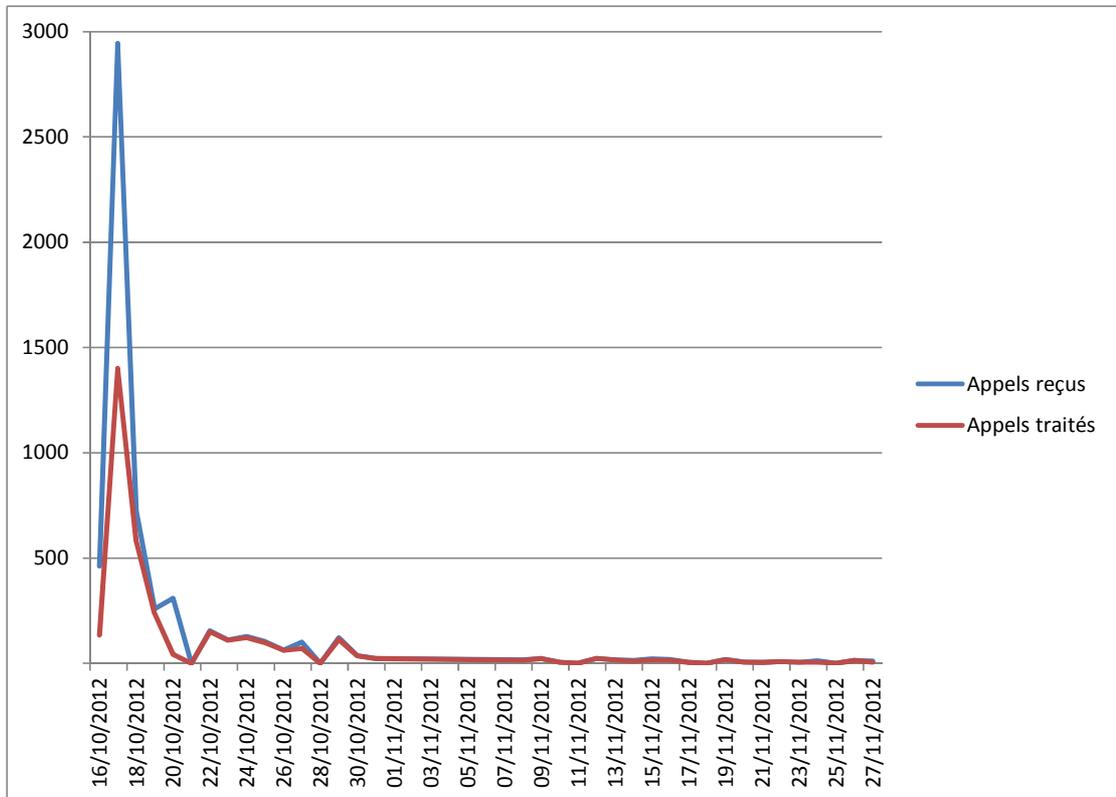
concernés par le sujet (médecins généralistes, gynécologues, obstétriciens, Protection maternelle et infantile, etc.) ont reçu une information plus détaillée qui leur a été transmise avec l'aide de certains réseaux de santé comme les Réseaux de périnatalité de la région ou le Conseil de l'ordre des médecins. Une harmonisation de la communication par les différentes instances concernées avait été faite, les éléments de langage ayant été validés au niveau national avant d'être transmis aux différents partenaires. Le communiqué de presse ainsi que la liste des communes concernées étaient mis en ligne sur le site internet de l'ARS (<http://www.ars.nordpasdecalsais.sante.fr/Perchlorates.153856.0.html>).

b) La plateforme téléphonique

Une plateforme téléphonique à destination du grand public a rapidement été mise en place le 16 octobre 2012. L'ARS a mandaté un prestataire extérieur pour organiser cette plateforme. Le numéro de téléphone était diffusé dans les médias et sur le site internet de l'ARS. Des techniciens répondaient aux questions à l'aide d'un document sous forme de questions-réponses fourni par l'ARS [annexe 1] reprenant les questions les plus fréquemment posées. Lorsque les techniciens ne pouvaient pas répondre aux questions des appelants, ils redirigeaient les appels concernés à l'ARS ; une astreinte assurée par le personnel de la Plateforme de veille et d'urgence sanitaire (composée de la Cellule régionale de veille, d'alerte et de gestion sanitaire et de la Cire) pour les questions sanitaires et par le personnel du Département santé environnement pour les questions techniques, se chargeait de répondre directement aux personnes.

La plateforme téléphonique a reçu au total 5 760 appels et a pu en traiter 3 363 (figure 2). La majorité des appels ont été reçus dans la semaine suivant le communiqué de non-consommation (4 698 appels, 81,6 %), dont 2945 appels (51,1 %) pour la seule journée qui suivait le communiqué. La semaine suivante, il y avait encore une centaine d'appels par jour, puis l'activité a rapidement diminué pour se stabiliser autour d'une dizaine d'appels par jour. Cette plateforme a été maintenue jusque fin novembre. Par la suite, les personnes contactant le numéro dédié étaient redirigées vers l'ARS.

Figure 2 : Evolution du nombre d'appels reçus et traités par la plateforme téléphonique



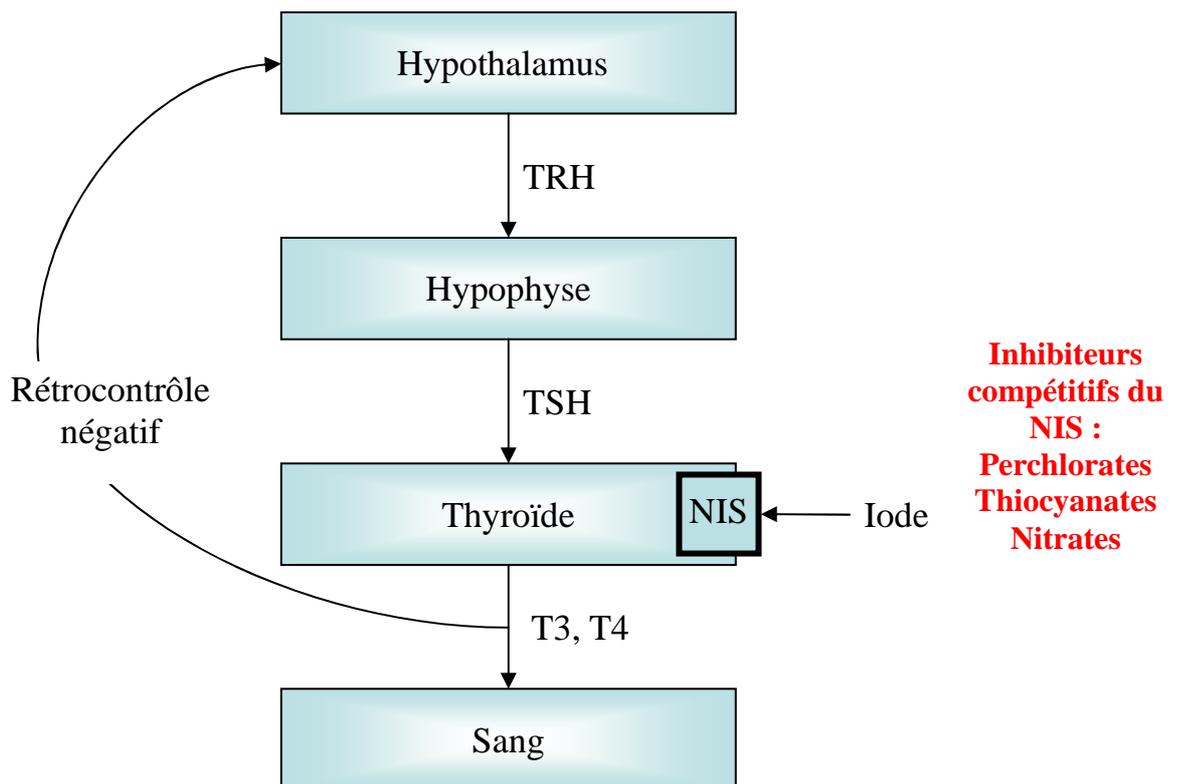
II. Etats des connaissances des effets du perchlorate sur la santé humaine

A. Généralités

Le perchlorate (ClO_4^-) est un ion très soluble dans l'eau sous forme ionisée. En se combinant avec l'ion ammonium (NH_4^+), il forme le perchlorate d'ammonium (NH_4ClO_4), un sel extrêmement soluble, qui a de nombreuses utilisations, dans la composition de certaines munitions et armes à feu, dans les propulseurs de fusées, dans les dispositifs pyrotechniques et explosifs.

B. Physiopathologie

Figure 3 : Schéma de régulation générale de la production de la T4 et la T3



Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes augmentent le métabolisme de base. Pendant la période fœtale, puis chez l'enfant, elles sont essentielles au développement et à la différenciation de toutes les cellules, particulièrement dans le système nerveux central.

L'iode issu de l'alimentation est un composant important dans leur synthèse. Il se fixe sur un récepteur NIS sous forme d'anion iodure I^- qui le capte en même temps que du sodium. A l'intérieur de la thyroïde, cet iode servira à produire des hormones thyroïdiennes que sont la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4) et qui repasseront dans le sang.

Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe thyroïdien, et réduisent la sécrétion de TRH (thyreotropin releasing hormone) et de TSH (thyreostimuline hormone) (figure 3).

En cas d'apport en iode insuffisant, on observe une diminution de T3 et de T4, et, indirectement, une augmentation de la TRH et de la TSH pour compenser la diminution des hormones thyroïdiennes.

Le perchlorate est un inhibiteur compétitif de l'iode, comme les thiocyanates ou les nitrates. A forte dose, lorsqu'il se fixe au récepteur NIS (symporteur sodium/iode), le perchlorate interfère avec le processus d'incorporation d'iode par la thyroïde, freinant ainsi, comme vu précédemment, la formation des hormones thyroïdiennes (3).

Le perchlorate n'est pas métabolisé, ni accumulé par le corps humain ; il est excrété par les urines sous forme inchangée. Lorsque l'exposition au perchlorate cesse, ses effets sont très rapidement réversibles, puisque sa demi-vie est courte.

C. Effets sanitaires possibles par consommation d'eau de boisson contaminée chez l'adulte

Aucune étude de génotoxicité du perchlorate chez l'Homme n'a été réalisée à ce jour. Les quelques rares études chez les animaux ne suggèrent pas que le perchlorate soit mutagène ou cancérigène (ATSDR, 2009).

Seules des expositions très importantes telles que des expositions professionnelles ou expérimentales, semblent pouvoir provoquer des perturbations franches de la fonction thyroïdienne chez l'adulte. Il faut souligner que ces hypothyroïdies sont réversibles à l'arrêt de l'exposition au perchlorate.

A des doses environnementales, aucune étude ne permet de conclure que des effets cliniques puissent résulter d'une exposition au perchlorate chez l'adulte.

Cependant, aux mêmes doses environnementales, certaines études montrent un lien entre perturbations biologiques et exposition au perchlorate. L'étude de Blount et al. exploitant les résultats de l'étude NHANES retrouvait un lien entre concentrations urinaires en perchlorate et concentrations sanguines en TSH, et ce uniquement chez les femmes. Cette même étude retrouvait également un lien entre les concentrations urinaires en perchlorate et les concentrations sanguines en T4, mais là encore uniquement chez les femmes qui présentaient une iodurie faible, inférieure à 100 µg/L. Cette étude évoquait donc la possibilité d'un effet biologique partiellement compensé, plus susceptible de survenir chez des populations vulnérables (4).

Quoi qu'il en soit, chez l'adulte, relativement protégé par des capacités d'adaptation importantes de la thyroïde (5), une hypothyroïdie infraclinique n'a pas, par définition, de répercussions cliniques franches et irréversibles.

Le problème se pose différemment chez le fœtus et le nouveau-né. En effet, la thyroïde a un rôle capital au cours de la gestation et pendant les premières semaines de vie. Un dérèglement de la fonction thyroïdienne de l'enfant, voire de la mère pendant la gestation, pourrait avoir des conséquences irréversibles sur le développement neurologique à long terme de l'enfant (6–8).

Une exposition au perchlorate pendant la grossesse, par l'intermédiaire de consommation d'eau contaminée par la mère, pouvait donc avoir des conséquences potentielles sur la santé de l'enfant.

D. Effets sanitaires possibles par consommation d'eau de boisson contaminée chez la femme enceinte, le fœtus et le nouveau-né

1. Fonction thyroïdienne de la mère et de l'enfant pendant la gestation

Les hormones thyroïdiennes interviennent à différentes étapes du développement (neurogénèse, migration neuronale, régulation des dendrites) ; elles sont indispensables pour le développement cérébral fœtal (9).

A partir de la moitié du premier trimestre, on voit apparaître des récepteurs aux hormones thyroïdiennes chez l'embryon. La T4 de la mère passe le placenta et va stimuler la production de T3 par le fœtus.

Au début du deuxième trimestre, la thyroïde fœtale commence à produire ses propres hormones. Bien que la concentration en T4 fœtale augmente pendant la gestation, les réserves sont faibles et la glande reste immature ; les hormones maternelles continuent donc à contribuer aux concentrations fœtales en hormones thyroïdiennes jusqu'à la naissance, à hauteur de 20 à 40 %. Ces deux mécanismes de production d'hormones thyroïdiennes sont complémentaires et tous deux importants pour le développement du fœtus (10).

2. Effet potentiel du perchlorate pendant la grossesse

Lors de la grossesse, le perchlorate est susceptible d'avoir des conséquences sur la santé du fœtus par deux mécanismes : un mécanisme direct sur le fœtus du perchlorate ayant traversé le placenta et un mécanisme indirect par l'intermédiaire de la modification de la fonction thyroïdienne de la mère.

a) Mécanisme direct

Plusieurs études démontrent que le perchlorate est capable de traverser la barrière placentaire (11,12). En effet, le placenta humain, comme la thyroïde, exprime le récepteur NIS, ce qui lui permet d'assurer un transport actif de l'iode jusqu'au fœtus (13). On sait aussi que la thyroïde fœtale est plus sensible que celle de l'adulte puisqu'elle fonctionne quasiment au maximum de ses capacités, et n'a donc que peu de moyens d'adaptation en cas de diminution de la captation de l'iode. Néanmoins, il semble que la concentration en perchlorate dans le liquide amniotique soit bien plus faible que celle dans le sang de la mère (rapport = 1 : 22) (14).

b) Mécanisme indirect

De faibles modifications de la fonction thyroïdienne chez la femme enceinte, même modérées ou transitoires, pourraient entraîner des problèmes à long terme sur le développement neurologique de l'enfant (autisme, troubles de l'attention, hyperactivité, diminution du quotient intellectuel) (6–8).

Les femmes enceintes sont plus sensibles à une altération de la captation de l'iode par la thyroïde que la population générale. La clairance de l'iode augmentée doit normalement être compensée par une augmentation de l'activité thyroïdienne, à condition que l'apport en iode soit suffisant. En cas de diminution de l'apport, la thyroïde ne peut plus compenser la perte en iode (15,16).

Toutefois, les études de Pearce et al., réalisées chez des femmes enceintes dans différents pays où les apports en iode sont significativement différents, parviennent à des conclusions qui sont en défaveur de ce mécanisme. Alors que du perchlorate urinaire était détecté chez toutes les femmes incluses, aucun lien significatif n'était retrouvé entre ce perchlorate et les biomarqueurs de la fonction thyroïdienne (17–19). Ces études apportaient un argument rassurant sur le fait que le perchlorate n'altérait pas la fonction thyroïdienne des femmes enceintes, y compris dans des populations carencées en iode, et y compris chez des femmes souffrant d'une hypothyroïdie.

3. Bibliographie des études évaluant l'association entre exposition au perchlorate pendant la grossesse et perturbations thyroïdiennes à la naissance

Plusieurs études observationnelles recherchant un lien statistique entre l'exposition au perchlorate pendant la grossesse et la perturbation des hormones thyroïdiennes à la naissance ont été réalisées aux Etats-Unis, au Chili et en Israël. Huit études et une revue de la littérature concluaient à l'absence de lien (20–27) ; trois, dont une thèse non publiée, en retrouvaient un (28–30).

a) Etudes en défaveur d'un lien entre perchlorate et hypothyroïdie

Dans son article de 2010, Tarone réalisait une revue de la littérature sur le perchlorate, notamment sur l'évaluation du lien entre exposition gestationnelle au perchlorate et fonction thyroïdienne du nouveau-né. Il parvenait à la conclusion que les études épidémiologiques n'apportaient pas la preuve d'une altération de la fonction thyroïdienne du nouveau-né (31). Cette revue ne prenait pas en compte l'étude plus récente de Steinmaus (29).

L'étude de Crump, qui étudiait les cas d'hypothyroïdie dans une population de 9 784 nouveau-nés, retrouvait un résultat surprenant, avec plus d'hypothyroïdies dans les zones non exposées que dans les zones exposées (25). Le faible nombre de sujets exposés ($n = 896$) pouvait expliquer ces chiffres, car dans un groupe de cette taille, le nombre attendu de malades était de toute façon nul. L'hypothyroïdie congénitale est en effet une maladie rare avec une incidence en France métropolitaine en 2012 égale à 1 sur 2 799 (32). Aussi, même en étudiant les paramètres thyroïdiens d'un nombre relativement important de nouveau-nés, il n'est pas étonnant de n'avoir que peu de malades. Comme dans l'étude de Crump, cette faible incidence posait problème dans d'autres études.

Ainsi en était-il pour l'étude de Kelsh qui était réalisée sur une population de 280 011 nouveau-nés, mais avec seulement 15 000 exposés (24). Il était prévisible que le nombre de malades n'ait pas été significatif chez les non-exposés (2 au lieu de 4,3 attendus).

Par ailleurs, dans la plupart de ces études, il est intéressant de constater que le calcul du nombre de sujets nécessaires à l'étude était rarement mentionné.

Il convient de noter que la majorité de ces études étaient des études écologiques, l'exposition des sujets n'étant pas mesurée de façon individuelle. Ainsi, certaines femmes enceintes, bien que résidant dans des zones exposées au perchlorate, pouvaient ne consommer que de l'eau en bouteille. Une proportion inconnue de la population dite exposée, ne l'était donc pas réellement, ce qui induisait un biais de classement, rendant plus difficile la mise en évidence d'un lien avec l'exposition au perchlorate.

Une des seules études qui estimait une exposition individuelle en mesurant la concentration du perchlorate directement au robinet du domicile de la mère était celle de Téllez. Elle ne mettait en évidence aucun lien, malgré des concentrations en perchlorate conséquentes (plus de 100 $\mu\text{g/L}$ pour les groupes dits « très exposés ») (27). Là encore, la principale limite de l'étude était le nombre restreint de couples mère-enfant, inférieur au nombre de sujets nécessaires calculé. Par ailleurs, la population avait un statut iodé très élevé, ce qui la protégeait contre un éventuel effet du perchlorate.

L'étude d'Amitai (23) mesurait également l'exposition individuelle au perchlorate dans l'eau du robinet chez les femmes enceintes en Israël. Une nouvelle fois, le nombre de sujets était très faible en regard d'objectifs difficiles à mettre en évidence ; seulement 62 mères étaient exposées, et 31 très exposées.

b) Etudes en faveur d'un lien entre perchlorate et hypothyroïdie

L'étude de Brechner, la première qui mettait en évidence un lien entre exposition au perchlorate pendant la grossesse et anomalies biologiques de la thyroïde, retrouvait une TSH plus élevée chez des nouveau-nés nés de femmes exposées (ville de Yuma) que chez ceux nés de femmes non-exposées (ville de Flagstaff) (28). Cet article a cependant été sévèrement critiqué, car les deux villes n'étaient pas comparables au niveau géographique et socio-économique ; de plus, la prise en charge du nouveau-né différait sur certains critères (date de prélèvement pour le dépistage de la TSH, âge gestationnel, retard de croissance intra-utérin, accès aux soins prénatals...). Par ailleurs, la TSH n'était mesurée que chez les 10 % des enfants qui avaient la T4 la plus basse.

La seconde étude qui retrouvait un lien entre exposition au perchlorate pendant la grossesse et anomalies biologiques de la thyroïde était celle de Steinmaus (29), qui n'avait pas été prise en compte, ni dans la revue de la littérature de Tarone, ni dans l'analyse de l'Anses pour donner ses recommandations de seuils en 2011. L'étude de Steinmaus portait sur la même population que l'étude de Buffler qui, elle, ne retrouvait aucun lien. Dans cette étude portant sur 451 708 couples mère-enfant exposés au perchlorate et 45 750 couples mère-enfant non exposés, les résultats retrouvés étaient en accord avec ceux de Buffler lorsque le seuil de TSH pour définir une altération de la fonction thyroïdienne était de 25 mUI/L. En revanche, en choisissant d'autres seuils plus bas de TSH, l'association statistique devenait significative : OR = 1,27 [1,22-1,33] pour un seuil de TSH à 8 mUI/L.

c) Conclusion de la recherche bibliographique

La majorité des études sur le sujet étaient rassurantes et ne retrouvaient aucun lien entre l'exposition au perchlorate pendant la grossesse et une modification de la

fonction thyroïdienne du nouveau-né à la naissance. Néanmoins, deux études mettaient en doute l'absence totale d'effet du perchlorate. S'il semble certain que le perchlorate ne puisse donner une hypothyroïdie clinique du nouveau-né, il n'est pas exclu que des effets biologiques plus fins puissent exister, notamment dans des populations déjà carencées en iode.

Tableau 1 : synthèse bibliographique

Auteurs (Année de publication)	Lieu d'étude	Concentration en perchlorates	Nombre de nouveau-nés	Paramètre thyroïdien étudié	Résultats
Li <i>et al.</i> (2000)	USA (Nevada)	0 à 15 µg/L	17 308	T4	Absence d'association entre T4 et exposition aux perchlorates (excepté en comparant la T4 chez les exposés pendant la période où les perchlorates étaient détectables aux non exposés)
		indétectable	882		
Li <i>et al.</i> (2000)	USA (Nevada)	0 à 15 µg/L	407	TSH	Absence d'association entre TSH et exposition aux perchlorates
		indétectable	133		
Brechner <i>et al.</i> (2000)	USA (Arizona)	6 µg/L	1099	TSH (chez les 10 % de T4 les plus basses)	Association significative entre exposition au perchlorate et TSH
		indétectable	443		
Lamm et Doemland (1999)	USA (Californie et Nevada)	4 à 16 µg/L		Cas d'hypothyroïdie	249 cas observés pour 243 cas attendus Ratio standardisé d'incidence = 1 [0,9-1,2]
Buffler <i>et al.</i> (2006)	USA (Californie)	> 5 µg/L	50 326	Cas d'hypothyroïdie	Absence d'association entre TSH et exposition aux perchlorates
		< 5 µg/L	291 931		
Kelsh <i>et al.</i> (2003)	USA (Californie)	4 à 130 µg/L	15 000	Cas d'hypothyroïdie et TSH	Absence d'association entre exposition aux perchlorates et le nombre d'hypothyroïdies ou la TSH
		indétectable	265 011		
Steinmaus <i>et al.</i> (2010)	USA (Californie)	> 5 µg/L	451 708	TSH	<ul style="list-style-type: none"> — Pour les TSH mesurées au-delà des 24 premières heures de vie, absence d'association entre TSH et exposition au perchlorate — Pour les TSH mesurées dans les 24 premières heures de vie, association significative entre TSH et exposition au perchlorate
		< 5 µg/L	45 750		
Crump <i>et al.</i> (2000)	Chili	100-200 µg/L	428	Cas d'hypothyroïdie et TSH	Significativement plus d'hypothyroïdies chez les non-exposés Association significative entre TSH et exposition au perchlorate (TSH plus faible chez les très exposés que chez les exposés ou les non exposés)
		5-7 µg/L	468		
		< 4 µg/L	8 888		
Télléz <i>et al.</i> (2005)	Chili	114 µg/L *	55	T4 TSH	Absence d'association entre exposition au perchlorate et TSH/T4 et les poids, les tailles et les périmètres craniens des nouveau-nés
		6 µg/L *	49		
		<4 µg/L *	55		
Amitai <i>et al.</i> (2007)	Israël	> 340 µg/L	97	T4	Absence d'association entre T4 et exposition aux perchlorates
		42-94 µg/L	216		
		< 3 µg/L	843		

* moyenne des mesures individuelles de perchlorate dans l'eau du robinet au domicile de la mère

III. Etudes épidémiologiques

Devant les incertitudes scientifiques quant à la menace sanitaire liée au perchlorate, et à la demande des préfets et des distributeurs d'eau, la DGS a saisi l'InVS pour étudier la faisabilité de la réalisation d'études épidémiologiques visant à rechercher un lien entre une exposition au perchlorate dans l'eau de boisson et des effets sanitaires. Un comité de pilotage réunissant des experts scientifiques dans le domaine (endocrinologues, pédiatres, pharmaciens et épidémiologistes) a ensuite été constitué par la Cire Nord et le Département santé environnement de l'InVS pour étudier la faisabilité et la pertinence de différents schémas d'études. La réponse du 17 avril 2012 de l'InVS préconisait trois types d'études à partir de données facilement disponibles auprès de l'Agence régionale pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (ARDPHE) du Nord Pas-de-Calais [annexe 2].

Une première étude écologique, visant à comparer les taux d'incidence des hypothyroïdies congénitales de type cliniques ou subcliniques selon trois classes d'exposition au perchlorate, a été commencée. Devant les limites de cette étude, elle a évolué vers une analyse de régression logistique ordinale, non encore publiée. Cette étude de réalisation immédiate, mise en place par la Cire Nord, incluait plus de 330 000 naissances entre 2005 et 2012 dans le Nord Pas-de-Calais. Au total, 366 nouveau-nés avec des TSH supérieures ou égales à 15 mUI/L étaient retrouvés sur la période, et aucun lien n'avait pu être mis en évidence entre le niveau de TSH et le taux de perchlorate du réseau d'eau alimentant la commune de résidence de la mère. L'interprétation de ces résultats était néanmoins très limitée du fait de données non exhaustives, de la faible puissance de l'étude, du fait de l'agrégation des données de dépistage néonatal de la TSH, des effectifs peu importants dans les classes supérieures à 15 mUI/L et de l'absence complète de contrôle des facteurs individuels. Compte-tenu de toutes ces limites, la réalisation de la deuxième étude était nécessaire.

Cette deuxième étude visait à étudier la relation entre le niveau d'exposition fœtale au perchlorate, via la concentration au robinet du domicile des mères, et le taux de TSH du nouveau-né mesuré dans les premiers jours de vie. Plus de 35 000 sujets étaient inclus en 2012, avec la disponibilité à l'échelon individuel de données telles que le poids, l'âge et le sexe des nouveau-nés. Contrairement à l'étude précédente, pour laquelle les données étaient immédiatement disponibles, celle-ci

nécessitait une saisie informatique des données. L'absence de données sur des facteurs individuels tels que les habitudes de consommation d'eau du robinet ou l'iodurie des femmes enceintes limitait également l'interprétation en termes de causalité des résultats.

Une troisième étude, conditionnée par les résultats des deux premières, était envisagée. Cette étude devrait reprendre le schéma de l'étude précédente à une date postérieure à la date de l'application des restrictions de consommation afin de mesurer un effet modificateur de l'intervention sur une éventuelle association entre exposition au perchlorate et TSH chez le nouveau-né.

Les résultats de ces différentes études devraient apporter de nouvelles données scientifiques d'intérêt dans le contexte d'insuffisance des connaissances épidémiologiques et toxicologiques relatives à la problématique du perchlorate.

Nous présentons dans ce travail de thèse la deuxième étude.

IV. Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'association entre l'exposition au perchlorate de la mère pendant la grossesse par consommation de l'eau du robinet et la TSH du nouveau-né.

MATERIELS ET METHODES

I. Population d'étude

Cette étude écologique portait sur l'ensemble des nouveau-nés nés entre le 1er janvier et le 16 octobre 2012 (date de la communication au public de l'arrêt de restriction de consommation d'eau potable), dont la mère résidait dans une commune du Nord Pas-de-Calais, et ayant bénéficié d'une mesure de la TSH dans le cadre du dépistage systématique de l'hypothyroïdie congénitale.

Les nouveau-nés des communes dont la mesure de concentration de perchlorate dans l'eau potable n'était pas fiable pour la période d'étude ou était absente étaient exclus de l'étude. Nous avons fait de même en cas de données incomplètes sur le sexe ou le terme de la grossesse.

Nous avons supprimé les doublons de prélèvement pour ne garder que le premier prélèvement. Nous avons également exclu les prélèvements qui présentaient une anomalie rendant le résultat douteux (prélèvement de contrôle, prélèvements insuffisants, trop précoces, trop tardifs ou sans notion de jour de prélèvement).

La présence d'anomalies cliniques pouvant jouer sur la fonction thyroïdienne (grande prématurité, grossesse multiple, transfusion, trisomie, trouble de la fonction thyroïdienne chez la mère pendant la grossesse) était également un critère d'exclusion.

Enfin, les nouveau-nés présentant une TSH supérieure ou égale à 25 mUI/L, évocatrice d'une hypothyroïdie congénitale, ont également été exclus de l'étude. En effet, l'hypothyroïdie congénitale se caractérise par des valeurs de TSH extrêmes, qui auraient fortement pesé dans l'analyse statistique alors même que l'influence du perchlorate sur ces valeurs était forcément négligeable par rapport à la cause de la maladie.

II. Recueil des données

A. Données individuelles sur le nouveau-né et la commune de résidence de la mère

Les données individuelles concernant les nouveau-nés étaient recueillies auprès de l'Association régionale pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant du Nord Pas-de-Calais (ARDPHE), qui organise, entre autres dépistages, le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale chez plus de 99,5 % des nouveau-nés du Nord Pas-de-Calais.

Le dépistage néonatal systématique est réalisé dans les trois à quatre jours qui suivent la naissance. Les tests sont réalisés sur quelques gouttes de sang prélevées au talon et recueillies sur un papier buvard. Pour le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale, c'est la thyroid stimulating hormone ou thyroïdostimuline (TSH) qui est utilisée comme marqueur.

En plus des prélèvements sanguins sur le papier buvard, les éléments recueillis au moment du prélèvement étaient : nom, prénom, sexe, date et heure de naissance de l'enfant, date et heure au moment du prélèvement, lieu d'accouchement, adresse et téléphone des parents, terme et poids de naissance, ordre de naissance si naissance multiple, notion de transfusion, nom et adresse du médecin de famille [annexe 3].

La plupart de ces informations étaient informatisées, sauf pour l'adresse, qui n'était saisie sur ordinateur que pour les enfants ayant une TSH suspecte ($TSH > 15$ mUI/L). Pour compléter la base de données en renseignant la commune pour l'ensemble des nouveau-nés une opératrice de saisie a été recrutée pour une durée de 2 mois par l'ARDPHE, avec financement par l'ARS. Une extraction de données anonymes a ensuite été réalisée sur la période d'étude. Les données extraites concernaient le sexe de l'enfant, le mois et l'année de naissance, l'âge de l'enfant au moment du prélèvement (en jours), le lieu d'accouchement, le terme de naissance (en semaines d'aménorrhée révolues), le poids de naissance, l'ordre de naissance en cas de naissance multiple, la notion de transfusion, le dosage de TSH, des commentaires libres, ainsi que le nom et le code postal de la commune de résidence des parents.

Le critère de jugement de notre étude était la première mesure de TSH effectuée au troisième ou quatrième jour de vie.

B. Données au niveau de la commune : mesure de l'exposition au perchlorate

La distribution de l'eau est de la compétence des communes. Toutefois, de nombreuses communes se sont regroupées en structures intercommunales pour assurer la maîtrise d'ouvrage des installations d'alimentation en eau potable. Un captage est un dispositif par lequel on puise dans une source, un sous-sol ou une rivière, l'eau nécessaire à un usage donné. Des mesures de concentration en perchlorate des captages en eau du département ont été réalisées par le Département santé environnement de l'ARS du Nord Pas-de-Calais. En faisant le lien entre ces mesures et la distribution en eau des différentes communes du Nord Pas-de-Calais, une carte exhaustive de la contamination de l'eau potable par commune a été réalisée.

Les multiples hypothèses relatives à l'origine de la contamination des eaux potables par le perchlorate convergent toutes vers une ancienneté importante de ces pollutions. Combinée à l'inertie des sources souterraines concernées, et compte tenu de la grande stabilité du perchlorate dans l'eau, l'hypothèse est faite que l'exposition actuelle au perchlorate des populations du Nord Pas-de-Calais est le reflet de l'exposition des femmes enceintes ayant accouché en 2012 puisque l'exposition est ancienne et a priori peu fluctuante dans le temps sur une telle période de quelques mois.

Les enfants dont les mères habitaient les communes suivantes n'ont pas pu être inclus dans l'étude :

- La ville de Sains les Marquions n'avait pas de valeur, car elle n'avait pas de réseau d'eau potable ;
- La commune de Estrée-Cauchy n'avait pas encore bénéficié de mesure de perchlorate de son eau potable au moment de l'étude ;
- L'unité de distribution d'eau de Cappelle-en-Pévèle avait un achat d'eau irrégulier provenant des captages contaminés de Flers-en-Escrebieux et son taux de contamination en perchlorate de l'eau potable n'a donc pas pu être déterminé ;
- Enfin, la ville de Douai a vu des changements opérés sur son réseau d'eau potable en 2012 à cause du perchlorate (reprise d'un autre captage pour un mélange partiel).

III. Data management

La base de données de l'ARDPHE a nécessité un travail de data-management avant d'être analysée. Ainsi, il a fallu éliminer de la base initiale les doublons (en ne gardant que les premières mesures), les individus pour lesquels la commune n'était pas renseignée, les sujets avec des données manquantes ou aberrantes (sur le sexe, le terme, le poids de naissance). Enfin, il a fallu retravailler l'intégralité des commentaires libres pour dégager les grandes catégories et éliminer celles qui représentaient un biais pour notre étude, notamment les commentaires indiquant une pathologie maternelle thyroïdienne, ou toute anomalie pouvant interférer avec les taux de TSH du nouveau-né.

La base de données des taux de perchlorate par commune et celle extraite par l'ARDPHE ont ensuite pu être fusionnées.

IV. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel R version 3.2.0 (Copyright (C) 2013 The R Foundation for Statistical Computing).

Un descriptif complet des variables d'intérêt a été réalisé. Les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et leurs pourcentages, et les variables quantitatives par leur moyenne et leur déviation standard.

Afin de pouvoir utiliser des tests statistiques paramétriques qui se basent sur une hypothèse de normalité, nous avons cherché à normaliser la distribution de la TSH, en lui appliquant une transformation log-normale : $\log_{10}(TSH+1)$.

Les tests utilisés pour les analyses bivariées étaient les tests de Student pour comparer deux moyennes, et de Spearman pour les corrélations entre deux variables quantitatives. Le seuil de significativité de ces tests était fixé à 5 %.

Nous avons réalisé un modèle multivarié afin d'étudier le lien entre la TSH du nouveau-né et le niveau d'exposition au perchlorate, en ajustant sur les autres caractéristiques du nouveau-né (sexe, terme, âge au moment du prélèvement). Pour chaque commune, nous avons des données répétées. Ainsi, nous pouvions considérer un « effet centre » de la commune ; nous avons en conséquence eu

recours à un modèle de régression linéaire mixte avec effet aléatoire sur la commune pour prendre en compte cet effet centre.

Ce type de modèle produisait pour chaque variable explicative des coefficients proportionnels à l'influence sur la variable à expliquer. Plus la valeur absolue de ces coefficients s'éloignait de 0 et plus l'influence de la variable explicative sur la variable à expliquer était importante, dans le même sens ou dans le sens contraire selon le signe du coefficient.

Lorsque la valeur 0 était présente dans l'intervalle de confiance d'un coefficient, l'influence de la variable concernée n'était pas statistiquement significative. De même, la p-value de la variable explicative était alors supérieure au seuil de significativité fixé de 0,05.

Puisque la variable à expliquer du modèle, à savoir la TSH, avait subi une log-transformation, il était nécessaire, pour obtenir des coefficients se rapportant à la TSH et non pas à son \log_{10} , de modifier ces coefficients par la transformation inverse : 10 élevé à la puissance du coefficient.

V. Aspects institutionnels et éthiques

Lors du prélèvement pour le dépistage néonatal, les parents reçoivent une information orale sur les modalités du test et sur leurs droits relatifs aux données par le personnel de la maternité et une information écrite via un dépliant "3 jours, l'âge du dépistage" [annexe 4]. Les parents sont informés également de leur droit de refuser le dépistage.

Les prélèvements sont conservés pendant une durée limitée et détruits au bout d'un an ; les données sont stockées sur le logiciel national de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), puis archivées et externalisées annuellement sur un site dédié, financé par l'AFDPHE. L'association est l'unique détentrice des données du dépistage néonatal en vertu de son autorisation délivrée par la Commission nationale de l'informatique et des Libertés (Cnil).

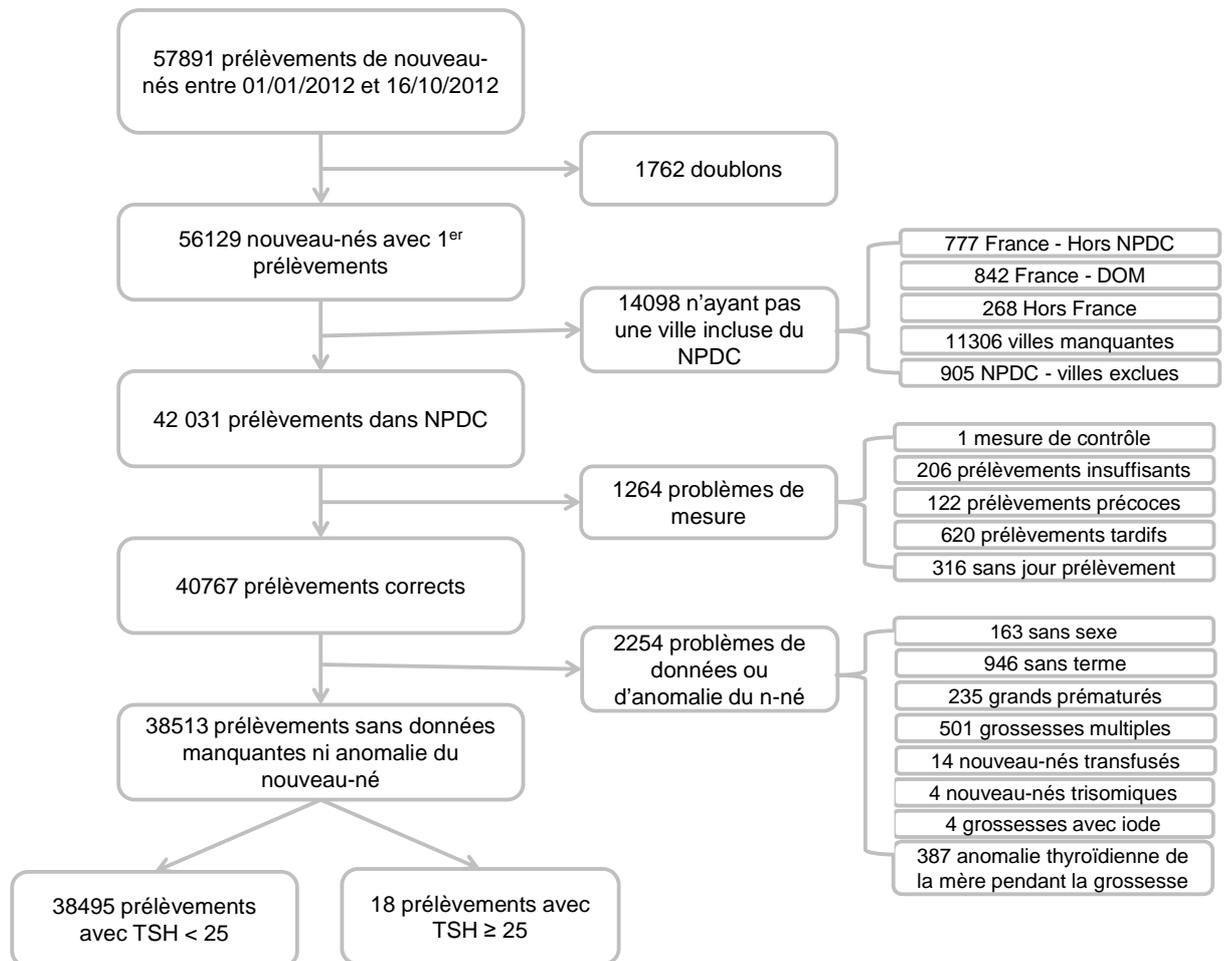
Pour toute utilisation des données dans un autre but que le dépistage, une demande d'extraction de données doit être réalisée et validée auprès de l'ARDPHE.

Notre extraction ne contenait pas de données directement ou indirectement nominatives. Aucune déclaration à la Cnil n'a donc été nécessaire pour notre étude.

RESULTATS

I. Flow-chart

Figure 4 : Diagramme de flux



Sur l'extraction qui a été faite par l'ARDPHE figuraient 57 891 prélèvements de nouveau-nés dont les dates de naissances étaient comprises entre le 1er janvier 2012 et le 16 octobre 2012. 1 762 doublons (3,04 %) ont été enlevés et seul le premier prélèvement a été conservé.

L'ARDPHE du Nord Pas-de-Calais gère à la fois les prélèvements du Nord Pas-de-Calais, et ceux des Département d'Outre-Mer de Mayotte et de Guyane. Pour

l'analyse, nous avons retiré de la liste des 56 129 nouveau-nés, tous ceux dont l'adresse était absente, ou ne figurait pas dans le Nord Pas-de-Calais. Ainsi, 1 887 enfants (3,36 %) n'étaient pas du Nord Pas-de-Calais, contre 11 306 (20,14 %) qui n'avaient pas de codes postaux saisis sur informatique (en réalité, ce pourcentage correspond principalement à des villes hors Nord Pas-de-Calais que l'opératrice de saisie ne saisissait logiquement pas). Enfin, 905 enfants résidant dans le Nord Pas-de-Calais étaient exclus (1,61 %) car leur ville était exclue de l'étude pour des raisons de mesures de perchlorate non valides.

Sur les 42 031 nouveau-nés du Nord Pas-de-Calais, 1 264 (3,01 %) présentaient un prélèvement avec une anomalie qui rendait leur résultat douteux (prélèvement de contrôle, prélèvement insuffisant, trop précoce, trop tardif ou sans notion de jour de prélèvement).

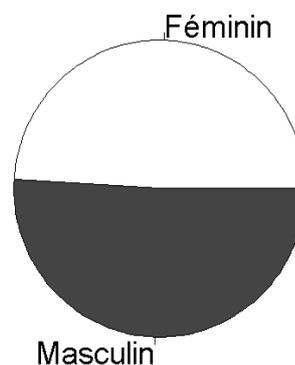
Enfin, sur les 40 767 nouveau-nés restants, les données incomplètes (sexe ou terme de la grossesse manquant) ou les anomalies cliniques pouvant jouer sur la fonction thyroïdienne (grande prématurité, grossesse multiple, transfusion, trisomie, trouble de la fonction thyroïdienne chez la mère pendant la grossesse) nous ont obligés à en exclure 2 254 (5,53 %).

Au total, il restait 38 513 nouveau-nés avec leur première mesure de TSH. 38 495 tests étaient négatifs pour le dépistage de l'hypothyroïdie ($TSH < 25$ mUI/L) et 18 étaient positifs (0,05%) (figure 4).

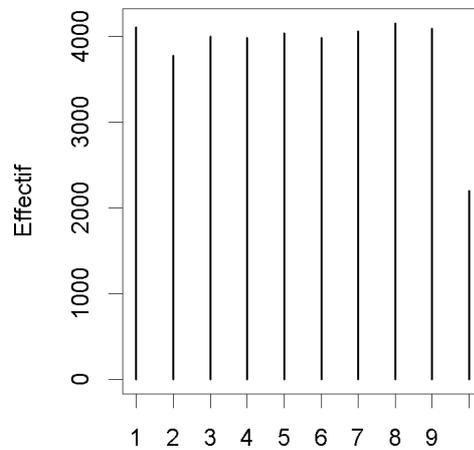
II. Description de la population

Au total, 38 495 nouveau-nés ont été inclus dans l'étude.

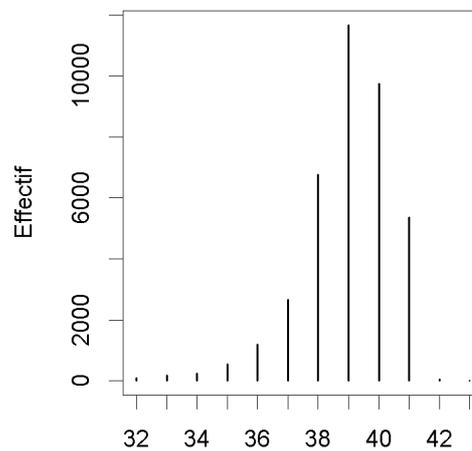
Figure 5 : Répartition selon le sexe



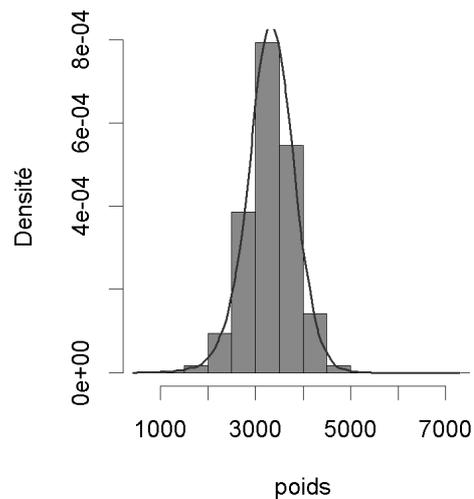
18 864 filles (49 %) ont été incluses contre 19 631 garçons (51 %).

Figure 6 : Répartition selon le mois de naissance

Excepté pour le mois d'octobre pour lequel les nouveau-nés n'ont été inclus que jusqu'au 16, la répartition des naissances était homogène sur la période d'étude, avec 10 à 11 % de la population née pour chaque mois, avec un minimum de 3 791 nouveau-nés en février (10 %) et un maximum de 4 167 en août (11 %).

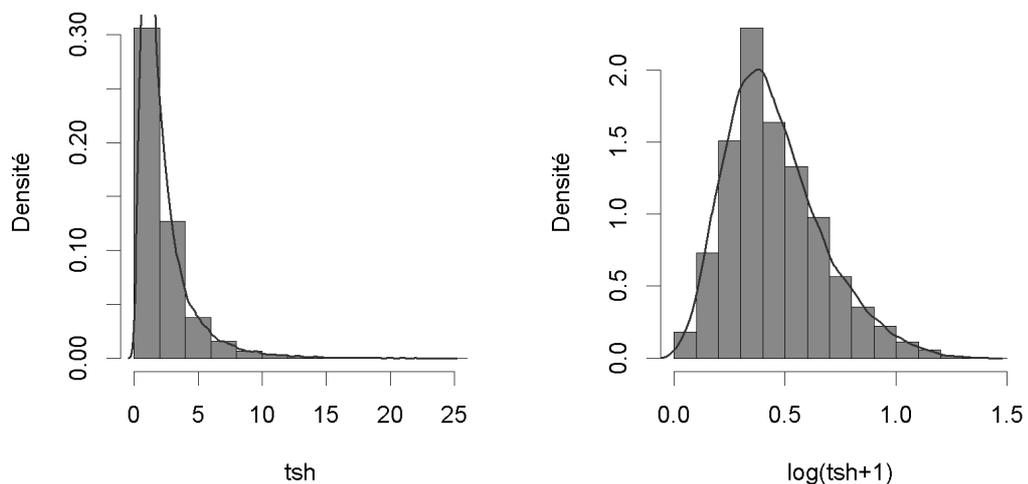
Figure 7 : Distribution du terme de la grossesse à la naissance

Le terme moyen de la grossesse au moment de la naissance était de 39 semaines d'aménorrhée (SA) avec un écart-type de 1,5 SA. La médiane était également de 39 SA.

Figure 8 : Distribution du poids de naissance

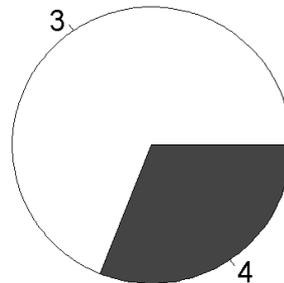
Le poids moyen des nouveau-nés à la naissance était de 3317 grammes (g) avec un écart-type de 509 g. La médiane était de 3 330 g. Cette variable n'était pas renseignée pour 383 nouveau-nés.

Figures 9 et 10 : Distributions de la TSH (à gauche avant transformation et à droite après log-transformation)

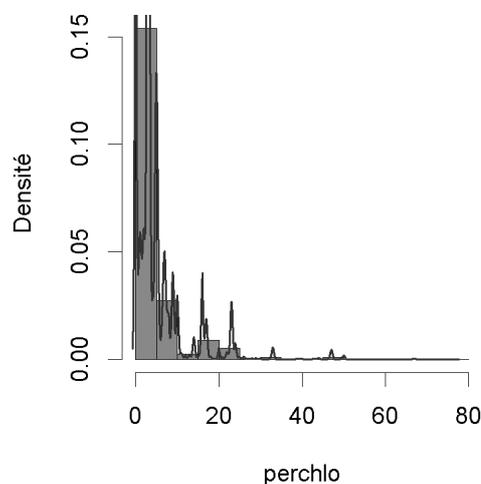


La mesure biologique de la TSH présentait beaucoup de valeurs comprises entre 0 et 5 mUI/L, et peu de valeurs élevées. Sa moyenne était de 2,27 mUI/L, avec un écart-type de 2,12 ; sa médiane était de 1,6.

En transformant la variable (transformation $\log_{10}(TSH+1)$), sa distribution se rapprochait de la normalité, avec une moyenne de 0,45, un écart-type de 0,219 et une médiane de 0,41.

Figure 11 : Répartition selon le jour de prélèvement

Les prélèvements étaient majoritairement effectués au troisième jour de vie du nouveau-né (26 540 prélèvements, 69 %). 11 955 prélèvements (31 %) étaient faits au quatrième jour de vie.

Figure 12 : Distribution des taux de perchlorate

La moyenne de perchlorate totale était de 4,825 µg/L, avec un écart-type de 6,072 µg/L.

L'étendue des mesures de contaminations était grande puisque les mesures de perchlorate allaient de 0 à 77 µg/L. Par ailleurs, les données répétées par ville déséquilibraient la moyenne, avec des concentrations surreprésentées si, dans les villes correspondantes, le nombre de naissances était important (maximum de 2191 prélèvements pour la ville de Lille), et certaines concentrations sous-représentées à l'inverse (minimum de un prélèvement par ville).

Les nouveau-nés inclus venaient de 1 437 villes différentes. Il y avait 25 027 (65 %) prélèvements dans le Nord et 13 468 (35 %) prélèvements dans le Pas-de-Calais.

III. Analyses inférentielles bivariées

La TSH normalisée a été croisée avec les variables d'intérêt. La moyenne de TSH était plus élevée chez les garçons que chez les filles ($p < 0,01$). Elle était très liée avec le terme (coefficient de corrélation = 0,118, $p < 0,001$) et le poids de naissance (coefficient de corrélation = 0,029, $p < 0,001$). Elle était également liée avec le jour de prélèvement, puisque la TSH diminuait entre J3 et J4 ($p = 0,01$), ainsi qu'avec le taux de perchlorate (coefficient de corrélation = 0,013, $p = 0,01$). En revanche, la TSH n'était pas statistiquement significative pour le mois de naissance (coefficient de corrélation = -0,003, $p = 0,5$).

Les variables terme et poids de naissance étant très corrélées entre elles (coefficient de corrélation = 0,049, $p < 0,001$) nous avons choisi de n'inclure que le terme dans le modèle multivarié. Les autres variables explicatives incluses étaient les mesures de perchlorate et le jour de prélèvement, avec un effet centre sur la commune de résidence.

IV. Modèle mixte multivarié

A sexe, terme et jour de prélèvement constant, le perchlorate n'était pas significativement lié avec la TSH ($p = 0,16$). La force de l'effet du perchlorate sur notre population était de toute façon très faible ; pour une augmentation d'un point de perchlorate, la TSH n'était multipliée que par 1,00092.

En revanche, certaines variables d'ajustement étaient statistiquement liées à la TSH. Les nouveau-nés de sexe masculin présentaient ainsi une TSH multipliée par 1,021 par rapport aux filles ($p < 0,001$). De même, pour chaque semaine d'aménorrhée supplémentaire, la TSH était multipliée par 1,042 ($p < 0,001$). Le lien entre le jour du prélèvement et la TSH était à la limite de la significativité ($p = 0,05$), avec une tendance à la diminution de la TSH pour les prélèvements effectués au quatrième jour par rapport à ceux effectués au troisième jour de vie.

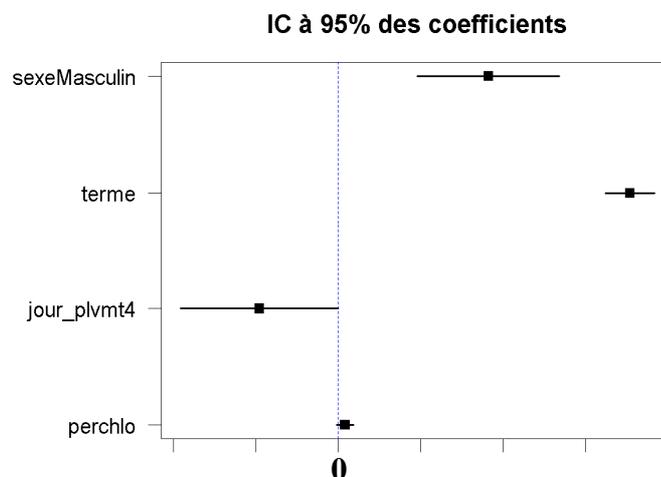
Le tableau 2 et la figure 13 récapitulaient ces résultats.

Tableau 2 : Régression linéaire mixte : déterminants de la TSH

Variables explicatives	10^{coeff}	Coeff*	IC inf	IC sup	p value
Intercept	0,566	-0,2475	-0,3044	-0,1906	1,63E-17
Sexe Masculin	1,021	0,0091	0,0048	0,0134	3,77E-05
Terme	1,042	0,0177	0,0162	0,0192	9,55E-125
Jour 4	0,999	-0,0048	-0,0096	0	0,05
Perchlorate	1,00092	4,00E-04	-1,00E-04	9,00E-04	0,16

* Coefficients du modèle $y=\log_{10}(TSH+1)$

Figure 13 : Représentation des coefficients et de leur intervalle de confiance* à 95 % des variables explicatives du modèle de régression linéaire mixte



*Les intervalles de confiance des variables explicatives significativement liées à la TSH ne contiennent pas la valeur 0 et ne croisent donc pas la ligne verticale.

DISCUSSION

Notre étude n'a pas mis en évidence d'association significative entre la contamination en perchlorate de l'eau potable du Nord Pas-de-Calais et la TSH des nouveau-nés.

Néanmoins, cette étude présentait de nombreuses limites. La principale limite était liée à son caractère écologique ; en effet, la mesure d'exposition au perchlorate n'était pas individuelle, mais définie à l'échelle de la commune. Non seulement, nous ne disposons pas des mesures exactes de perchlorate au robinet pour chaque individu inclus, mais nous n'avons non plus d'informations sur la consommation individuelle d'eau du robinet des mères pendant leur grossesse. En France, on estime que 30 % de la population ne consomme jamais d'eau du robinet, au profit de l'eau en bouteille. Cette proportion est plus élevée dans le Nord, avec des proportions allant de 50 % (33) à plus de 67 % (34). On pouvait émettre l'hypothèse que les habitudes de consommation d'eau en bouteille créaient un biais de classement différentiel, en classant par erreur des femmes exposées en non-exposées (femmes résidant dans des communes exposées au perchlorate, mais ne consommant pas d'eau du robinet), ce qui devait rendre plus difficile la mise en évidence d'un éventuel effet du perchlorate sur la fonction thyroïdienne.

Enfin, quand bien même nous aurions disposé de données individuelles sur la consommation d'eau du robinet, il convient de noter que l'eau de boisson n'est pas l'unique source d'exposition au perchlorate ; l'étude de Pearce retrouvait du perchlorate dans les urines des sujets vivant dans des milieux où aucune contamination de l'eau potable par le perchlorate n'était connue (19). Résumer l'exposition au perchlorate par la seule consommation d'eau du robinet est insuffisant. Il n'existe cependant pas à ce jour en France de données qui permettraient d'estimer précisément la part de l'eau de boisson dans l'exposition

totale d'un individu au perchlorate, par rapport aux autres sources de perchlorate, notamment alimentaires (1).

La seconde limite de l'étude reposait sur le choix de la mesure de TSH des nouveau-nés pour déterminer l'impact du perchlorate sur la santé de l'enfant, ce paramètre biologique n'étant qu'un marqueur indirect de la fonction thyroïdienne. Sa grande variabilité physiologique dans les premiers jours de vie rend une faible élévation à un moment donné difficile à interpréter, sans conclusion formelle sur l'existence d'une anomalie. D'autant plus que la technique utilisée dans le dépistage de l'hypothyroïdie reste imprécise pour interpréter de faibles variations dans le cadre d'une étude (prélèvement de sang total réalisé au talon du nouveau-né sur papier buvard). Néanmoins, les très nombreuses mesures de TSH de l'étude étaient réalisées et collectées de façon similaire dans toutes les communes, quel que soit leur taux de perchlorate, ce qui permettait d'estimer que le biais de classement lié à ces mesures était non-différentiel et tendait vers 0.

Enfin, la troisième faiblesse de notre étude reposait sur son caractère observationnel et rétrospectif qui nous empêchait de contrôler certains des facteurs susceptibles de modifier la fonction thyroïdienne, en particulier le statut iodé de la personne, et d'autres inhibiteurs compétitifs de l'iode comme le nitrate ou les thiocyanates. Des études animales ont montré que, de tous ces perturbateurs, le perchlorate avait l'affinité la plus forte, avec une compétitivité 30 fois plus élevée que l'iode, 15 fois plus élevée que les thiocyanates et 240 fois plus élevée que les nitrates (35). Néanmoins, malgré des affinités plus grandes, le perchlorate n'aurait qu'un rôle limité dans l'inhibition du NIS, de par un ordre de grandeur de doses ingérées nettement plus faible par rapport aux autres inhibiteurs. Une étude de Blount et al., portant sur l'analyse de 48 échantillons de liquide amniotique, retrouvait des concentrations en perchlorate de 0,21 µg/L, quand celle de l'iode, des thiocyanates et des nitrates étaient respectivement de 21 µg/L, 300 µg/L et 1 950 µg/L (14). D'après Tarone, le perchlorate contribuerait à l'inhibition du NIS pour 0,9 % seulement, quand les thiocyanates et les nitrates y contribueraient respectivement à 47,4 et 51,8 % (31). Ces facteurs cachés ont donc pu représenter un biais de confusion important dans les études.

Au moment de la réalisation de l'étude, l'ensemble de ces limites et de ces biais avaient été identifiés. Néanmoins, compte-tenu du fait que les données étaient disponibles et ne demandaient pas de travail de recueil important, cette étude écologique préalable était incontournable avant d'envisager d'autres études plus coûteuses. Elle permettait d'inclure rapidement, facilement et à moindre coût, un nombre élevé de sujets, avec des données exhaustives sur la population cible des nouveau-nés du Nord Pas-de-Calais.

Cette étude présentait plusieurs avantages par rapport à la plupart des autres études présentant un schéma comparable, en particulier du fait de mesures de TSH et de perchlorate plus précises. Les données de TSH individuelles étaient des mesures exactes, et non pas des données binarisées à partir de seuils, ce qui aurait rendu plus difficile, par manque de puissance, la mise en évidence d'un effet du perchlorate, le nombre de TSH anormales étant très faible. De plus, l'ajustement sur des facteurs de confusion (sexe, jour de prélèvement, terme) améliorait la validité des résultats. De la même façon, bien que les mesures de perchlorate aient été limitées au niveau de la ville, nous disposions d'une variable quantitative, puisqu'il y avait un nombre conséquent de communes, avec des étendues relativement larges de contamination. Dans la littérature, les auteurs s'étaient souvent limités à la comparaison de deux villes exposée et non exposée, pas toujours comparables sur leur situation géographique ou socio-démographique. Leurs données sur le perchlorate étaient donc binaires, avec, là aussi, une puissance diminuée.

Pour la période de l'étude, nous disposions de données quasi-exhaustives. C'était le cas pour les mesures de perchlorate ; les quelques mesures pour lesquelles il y avait des incertitudes ont été exclues de l'étude. Pour les données de TSH, nous avons également une très bonne exhaustivité. Le dépistage était réalisé pour la quasi-totalité des nouveau-nés du Nord Pas-de-Calais ; le rapport annuel de l'AFPDHE indiquait uniquement dix refus de prélèvements dans la région pour l'année 2012 (32).

La validité de notre modèle était confortée par le fait que les résultats des facteurs d'ajustement étaient en cohérence avec les données de la littérature. En effet, il existe physiologiquement un pic de TSH deux heures après la naissance,

avec une diminution progressive du taux de TSH en 48 à 72 heures (36,37), ce qui était concordant avec la diminution de TSH observée dans notre étude entre le troisième et le quatrième jour de vie. Chez le nouveau-né prématuré, il existe une immaturité de la fonction thyroïdienne qui amoindrit le pic de sécrétion de TSH après la naissance (38) et des études ont démontré une corrélation positive entre la TSH et l'âge gestationnel (39), comme dans notre étude. Enfin, bien que la prévalence de l'hypothyroïdie congénitale soit plus élevée chez les filles, les études ayant analysé la TSH en continu retrouvaient, comme la nôtre, des TSH en moyenne plus élevées chez les garçons que chez les filles (21,23,29).

La transformation de la variable TSH était nécessaire pour normaliser sa distribution et ainsi respecter les conditions de validité des tests paramétriques utilisés. Par ailleurs, elle permettait de réduire l'hétéroscédasticité des résidus du modèle. Pour notre étude, nous avons choisi une transformation $\log_{10}(TSH+1)$. Il est en effet fréquent d'appliquer cette transformation aux paramètres biologiques afin de diminuer le poids des valeurs extrêmes. Cette transformation était d'ailleurs quasiment toujours choisie dans les articles de références bibliographiques que nous avons étudiés lorsque la TSH était analysée de façon continue (21,25,28). La distribution de la variable ainsi transformée avait une allure proche de la normalité. Il aurait été possible d'appliquer d'autres transformations permettant de se rapprocher davantage d'une distribution normale. Nous avons ainsi réalisé une transformation par la méthode du boxcox (fonction boxcox du package MASS). Cette méthode

transformait la TSH selon la formule suivante :
$$TSH' = \frac{(TSH^\gamma - 1)}{\gamma}$$
 ; l'exposant gamma étant ajusté par itérations pour obtenir la meilleure transformation possible. Nous avons choisi de ne pas conserver ce modèle car le « gain » en terme de normalisation de la TSH était modeste par rapport à la log-transformation. De plus, le modèle réalisé sur cette variable restait similaire à notre modèle de référence, avec des p-values proches mais il était moins intuitif, à cause de coefficients d'interprétation plus ardue. Au vu de ce résultat, il semblait plus raisonnable d'opter pour la log-transformation de la TSH.

Notre étude se distinguait également par son originalité, aucune étude évaluant le lien entre exposition au perchlorate des femmes enceintes par l'eau de distribution

et la fonction thyroïdienne du nouveau-né, n'ayant jamais été réalisée en France. Dans le monde, onze études similaires ont été retrouvées. Nos résultats étaient concordants avec huit d'entre elles qui ne retrouvaient pas de lien significatif entre le perchlorate et la TSH. A noter que six de ces huit études présentaient des conflits d'intérêt potentiels, puisqu'elles étaient subventionnées par des groupes d'industries en lien avec la production de perchlorate : le Perchlorate study group (21), composé de fabricants et utilisateurs de perchlorate, l'American pacific corporation (22,26), un fabricant d'ingrédients pharmaceutiques et de produits énergétiques utilisés dans le domaine spatial et militaire, la Kerr-McGee corporation (25), société d'énergie engagée dans l'exploration et la production de pétrole et de gaz et la Lockheed Martin corporation (20,24), un constructeur américain de l'aéronautique et de l'aérospatiale. Contrairement à ces dernières, notre étude ne présentait aucun conflit d'intérêt.

La contamination au perchlorate ne se limitant pas au Nord Pas-de-Calais (40) et le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale étant national, il serait envisageable d'étendre l'étude aux autres régions touchées par une pollution historique des nappes phréatiques par le perchlorate. Néanmoins, les limites de notre étude n'étaient pas liées à un manque de puissance du fait d'effectifs insuffisants mais à un manque de données individuelles sur l'exposition réelle au perchlorate. La seule alternative serait de réaliser une enquête de cohorte prospective sur une durée suffisante, avec des mesures individuelles d'exposition (eau de boisson, statut iodé). Cette étude de cohorte serait difficile à mettre en œuvre car, d'une part, les arrêtés de restriction de consommation pris dans les communes concernées limitent désormais la réalisation de toute étude prospective, et d'autre part, la mise en œuvre de ce type d'étude demanderait des ressources considérables dont la mobilisation devrait être justifiée en termes de coût/bénéfice pour la santé publique.

Enfin, la mise en évidence d'un lien entre une estimation de l'exposition au perchlorate pendant la grossesse, basée sur des mesures individuelles, et une élévation biologique de la TSH dans les premiers jours de vie de l'enfant, n'apporterait pas une preuve formelle des conséquences cliniques de ces perturbations sur le développement cognitif ultérieur de l'enfant qu'évoquent plusieurs études (6–8). L'étude de cohorte optimale devrait donc associer un suivi à long terme des enfants dont les mères auraient été exposées au perchlorate durant

leur grossesse et la définition des critères évaluant le développement neurocomportemental.

Dans l'attente de connaissances scientifiques établies sur les effets du perchlorate aux doses retrouvées dans l'eau de distribution chez les fœtus et les nouveau-nés, le principe de précaution doit être appliqué. Outre l'arrêté de restriction de consommation d'eau du robinet pour les populations vulnérables, et l'information régulière de ces dernières par les exploitants et les autorités de santé publique, deux méthodes permettraient de lutter contre les effets éventuels du perchlorate sur le statut iodé : la supplémentation en iode et la fortification alimentaire en iode (sel iodé à la place du sel non iodé, consommation de poissons, de lait, d'œufs). Dans les zones à faible carence en iode, où la médiane des concentrations en iode urinaire est supérieure à 100 µg/L, comme c'est le cas en France, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la littérature considèrent que les mesures d'ionisation du sel seules sont suffisantes pour apporter aux femmes enceintes et allaitantes une quantité d'iode adaptée à leur état (250 µg par jour) (41).

CONCLUSION

Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence une association significative entre la contamination en perchlorate de l'eau potable du Nord Pas-de-Calais et la TSH des nouveau-nés. Néanmoins, les nombreux biais et limites de cette étude écologique ne permettaient pas de conclure à l'absence de lien formel. Cette étude préalable était néanmoins nécessaire pour étudier l'impact du perchlorate dans l'eau de boisson sur la santé humaine à partir des données environnementales et biologiques disponibles en France et d'apporter ainsi des éléments de connaissances complétant la bibliographie internationale existante.

Une analyse complémentaire des données de l'ARDPHE, utilisant une approche statistique alternative à celle utilisée dans ce travail est actuellement en cours. En fonction des résultats obtenus, la réalisation d'une étude reprenant le même schéma à une date postérieure à la date de l'application des restrictions de consommation pourrait être envisagée. Elle permettrait de mesurer un éventuel effet de ces mesures de restriction sur la TSH des nouveaux nés, en comparant les résultats avant-après.

La réponse à cette alerte de santé publique représente une illustration adaptée au domaine de la santé humaine de la mise en œuvre du principe de précaution tel que proposé par la loi Barnier du 2 février 1995 sur le renforcement de la protection de l'environnement, qui précise que « l'absence de certitudes, compte tenu des connaissances scientifiques et techniques du moment, ne doit pas retarder l'adoption de mesures effectives et proportionnées visant à prévenir un risque de dommages graves et irréversibles à l'environnement à un coût économique acceptable ».

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Avis de l'Anses relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine n°2011-SA-0024.
2. Hube D, Rosin C, Cartier T, et al. Perchlorates & chlorates. *Environ Tech.* p.54-61.
3. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Perchlorate, iodine and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* févr 2010;24(1):133-141.
4. Blount BC, Pirkle JL, Osterloh JD, Valentin-Blasini L, Caldwell KL. Urinary perchlorate and thyroid hormone levels in adolescent and adult men and women living in the United States. *Environ Health Perspect.* déc 2006;114(12):1865-1871.
5. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* juin 2009;30(4):376-408.
6. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2004;89(12):6054-6060.
7. Román GC. Autism: transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *J Neurol Sci.* 15 nov 2007;262(1-2):15-26.
8. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 19 août 1999;341(8):549-555.
9. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol.* juin 2008;20(6):784-794.
10. Skeaff SA. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients.* févr 2011;3(2):265-273.
11. Dohán O, Portulano C, Basquin C, Reyna-Neyra A, Amzel LM, Carrasco N. The Na⁺/I symporter (NIS) mediates electroneutral active transport of the environmental pollutant perchlorate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 18 déc 2007;104(51):20250-20255.
12. Blount BC, Valentin-Blasini L. Analysis of perchlorate, thiocyanate, nitrate and iodide in human amniotic fluid using ion chromatography and electrospray tandem mass spectrometry. *Anal Chim Acta.* 10 mai 2006;567(1):87-93.

13. Logothetopoulos J, Scott RF. Active iodide transport across the placenta of the guinea-pig, rabbit and rat. *J Physiol*. 28 mai 1956;132(2):365-371.
14. Blount BC, Rich DQ, Valentin-Blasini L, Lashley S, Ananth CV, Murphy E, et al. Perinatal exposure to perchlorate, thiocyanate, and nitrate in New Jersey mothers and newborns. *Environ Sci Technol*. 1 oct 2009;43(19):7543-7549.
15. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. juin 2004;18(2):133-152.
16. Fantz CR, Dagogo-Jack S, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy. *Clin Chem*. déc 1999;45(12):2250-2258.
17. Pearce EN, Lazarus JH, Smyth PPA, He X, Dall'amico D, Parkes AB, et al. Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2010;95(7):3207-3215.
18. Pearce EN, Spencer CA, Mestman JH, Lee RH, Bergoglio LM, Mereshian P, et al. Effect of environmental perchlorate on thyroid function in pregnant women from Córdoba, Argentina, and Los Angeles, California. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. juin 2011;17(3):412-417.
19. Pearce EN, Alexiou M, Koukkou E, Braverman LE, He X, Ilias I, et al. Perchlorate and Thiocyanate Exposure and Thyroid Function in First Trimester Pregnant Women from Greece. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 9 avr 2012 [cité 16 mai 2012]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22486757>
20. Buffler PA, Kelsh MA, Lau EC, Edinboro CH, Barnard JC, Rutherford GW, et al. Thyroid function and perchlorate in drinking water: an evaluation among California newborns, 1998. *Environ Health Perspect*. mai 2006;114(5):798-804.
21. Li FX, Byrd DM, Deyhle GM, Sesser DE, Skeels MR, Katkowsky SR, et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone level and perchlorate in drinking water. *Teratology*. déc 2000;62(6):429-431.
22. Li Z, Li FX, Byrd D, Deyhle GM, Sesser DE, Skeels MR, et al. Neonatal thyroxine level and perchlorate in drinking water. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med*. févr 2000;42(2):200-205.
23. Amitai Y, Winston G, Sack J, Wasser J, Lewis M, Blount BC, et al. Gestational exposure to high perchlorate concentrations in drinking water and neonatal thyroxine levels. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. sept 2007;17(9):843-850.
24. Kelsh MA, Buffler PA, Daaboul JJ, Rutherford GW, Lau EC, Barnard JC, et al. Primary congenital hypothyroidism, newborn thyroid function, and environmental perchlorate exposure among residents of a Southern California community. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med*. oct 2003;45(10):1116-1127.
25. Crump C, Michaud P, Téllez R, Reyes C, Gonzalez G, Montgomery EL, et al. Does perchlorate in drinking water affect thyroid function in newborns or school-

- age children? *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med.* juin 2000;42(6):603-612.
26. Lamm SH, Doemland M. Has perchlorate in drinking water increased the rate of congenital hypothyroidism? *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med.* mai 1999;41(5):409-411.
27. Téllez Téllez R, Michaud Chacón P, Reyes Abarca C, Blount BC, Van Landingham CB, Crump KS, et al. Long-term environmental exposure to perchlorate through drinking water and thyroid function during pregnancy and the neonatal period. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* sept 2005;15(9):963-975.
28. Brechner RJ, Parkhurst GD, Humble WO, Brown MB, Herman WH. Ammonium perchlorate contamination of Colorado River drinking water is associated with abnormal thyroid function in newborns in Arizona. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med.* août 2000;42(8):777-782.
29. Steinmaus C, Miller MD, Smith AH. Perchlorate in drinking water during pregnancy and neonatal thyroid hormone levels in California. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med.* déc 2010;52(12):1217-1524.
30. Schwartz JM. Gestational exposure to perchlorate is associated with measures of decreased thyroid function in a population of California neonates. Berkeley, CA: University of California Berkeley; 2001.
31. Tarone RE, Lipworth L, McLaughlin JK. The epidemiology of environmental perchlorate exposure and thyroid function: a comprehensive review. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med.* juin 2010;52(6):653-660.
32. AFDPHE. Association France pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. Bilan d'activité 2012. [Internet]. Disponible sur: http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan_activite_2012.pdf
33. Beaudreau P, Zeghnoun A, Volatier MLJ-L. Consommation d'eau du robinet pour la boisson en France métropolitaine: résultats tirés de l'enquête alimentaire INCA1. *Environ Risques Santé.* 2003;2(3):147-58.
34. Menard C, Girard D, Léon C, Beck F, Lamoureux P. Baromètre santé environnement 2007. St-Denis Inpes [Internet]. 2008 [cité 20 avr 2014]; Disponible sur: http://www.alzheimer.inpes.fr/Barometres/BSE2007/pdf/eau_robinet.pdf
35. Tonacchera M, Pinchera A, Dimida A, Ferrarini E, Agretti P, Vitti P, et al. Relative potencies and additivity of perchlorate, thiocyanate, nitrate, and iodide on the inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* déc 2004;14(12):1012-1019.
36. Abuid J, Stinson DA, Larsen PR. Serum triiodothyronine and thyroxine in the neonate and the acute increases in these hormones following delivery. *J Clin Invest.* mai 1973;52(5):1195-1199.

37. Fisher DA, Odell WD. Acute release of thyrotropin in the newborn. *J Clin Invest.* sept 1969;48(9):1670-1677.
38. Murphy N, Hume R, van Toor H, Matthews TG, Ogston SA, Wu S-Y, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2004;89(6):2824-2831.
39. Cartault Grandmottet A, Cristini C, Tricoire J, Rolland M, Tauber M-T, Salles J-P. Évaluation des taux de TSH, T4L, T3T des nouveau-nés prématurés et à terme hospitalisés. *Arch Pédiatrie.* févr 2007;14(2):138-143.
40. Garnier A, Rosin C, Jedor B, Dauchy X, Cartier T, Munoz J-F. Perchlorates dans les eaux destinées à la consommation humaine. Bilan d'une campagne nationale d'occurrence en France. *Eur J Water Qual.* 2012;43(2):133-148.
41. Anderson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr.* déc 2007;10(12A):1606-1611.

ANNEXES

Annexe 1 : Questions-réponses à destination du grand public



PERCHLORATES DANS L'EAU DU ROBINET QUESTIONS / REPONSES

► Comment les perchlorates ont-ils été mis en évidence dans l'eau du robinet ?

Les perchlorates ne sont pas recherchés en routine par les agences régionales de santé (ARS) dans le cadre du contrôle sanitaire.

Dès qu'elles ont eu connaissance de rejets de perchlorate d'ammonium dans l'environnement en provenance d'un industriel, les ARS d'Aquitaine et de Midi-Pyrénées ont recherché les perchlorates dans l'eau du robinet produite à partir de captages d'eau situés en aval de ces rejets.

Les résultats d'analyses obtenus en 2011 ont conduit la Direction générale de la santé (DGS) :

- à saisir l'Anses d'une demande d'évaluation des risques sanitaires ;
- à demander au laboratoire d'hydrologie de Nancy de l'Anses de rechercher les perchlorates dans les échantillons d'eau à sa disposition, compte tenu de la réalisation en cours de campagnes d'envergure nationale sur d'autres paramètres émergents.

En parallèle, les producteurs et distributeurs d'eau (FP2E) ont également effectué des analyses sur plusieurs points de distribution.

La présence de perchlorates a ainsi été mise en évidence dans quelques captages d'eau situés dans le Nord-Pas-de-Calais dont la localisation laisse présager d'un possible lien avec les zones ayant fait l'objet de combats pendant la première guerre mondiale. Cette hypothèse reste cependant à confirmer.

► Que sont les perchlorates ?

Les divers sels de perchlorates peuvent être utilisés dans de nombreuses applications industrielles, en particulier dans les domaines militaires et de l'aérospatiale (propulseurs de fusées, dispositifs pyrotechniques, poudres d'armes à feu...). Les perchlorates peuvent se retrouver dans l'environnement à la suite de rejets industriels, mais également dans des zones ayant fait l'objet de combats pendant la première guerre mondiale. Les ions perchlorates sont très solubles dans l'eau.

► Quels sont les effets sanitaires liés à l'ingestion de perchlorates ?

Les perchlorates ne sont classés cancérigènes ou mutagènes par aucun organisme international.

Les perchlorates interfèrent avec le processus d'incorporation de l'iode par la thyroïde ; ils peuvent donc induire une diminution dans la synthèse des hormones thyroïdiennes (TSH). C'est un effet biologique.

Les études épidémiologiques ne permettent pas de conclure à un effet clinique sur l'homme aux niveaux d'exposition actuellement mis en évidence.

Il convient de souligner que les perchlorates ne s'accumulent pas dans l'organisme humain et que leurs effets sont réversibles.

Les fluctuations de courte durée des hormones thyroïdiennes ne sont pas un problème chez l'adulte en bonne santé.

► **Quelles sont les personnes les plus à risque ?**

Compte-tenu du mécanisme d'action des perchlorates, la vulnérabilité des personnes est liée au statut en iode de la thyroïde. C'est pourquoi, les personnes les plus à risque sont les femmes enceintes (plus sujettes aux perturbations thyroïdiennes), les fœtus et les nourrissons (compte-tenu de l'immaturation de leur thyroïde).

Le Plan national nutrition santé recommande à la population générale de privilégier le sel iodé et les résultats de l'enquête nationale ENNS (2006-2007) indiquent que la population générale adulte résidant en France bénéficie d'un statut nutritionnel en iode adéquat.

► **Quelles sont les recommandations du ministère chargé de la santé ?**

Sur la base des avis de l'Anses des 18 juillet 2011 et 20 juillet 2012, qui reposent sur des calculs de seuils extrêmement protecteurs, la DGS a demandé, par principe de précaution, que des restrictions de consommation soient prononcées :

- (i) **pour les nourrissons de moins de 6 mois à partir de 4 µg/L de perchlorates ;**
- (ii) **pour les femmes enceintes et allaitantes (protégeant ainsi fœtus et nourrissons) au-delà de 15 µg/L.**

Pour les autres catégories de la population, il n'y a pas lieu de restreindre la consommation d'eau du robinet aux niveaux d'exposition actuellement mis en évidence. Les travaux d'expertise n'ont pas identifié d'autres populations vulnérables (par exemple, les personnes immunodéprimées ou ayant des troubles de la thyroïde).

► **J'ai bu de l'eau du robinet pendant ma grossesse ou/et j'ai utilisé de l'eau du robinet contenant du perchlorate pour la préparation des biberons : Quels sont les risques pour la santé de mon bébé ? Dois-je consulter un médecin ? Existe-t-il un dépistage ? Un traitement ?**

L'Anses dans son avis du 20 juillet 2012 conclut qu'au vu des données disponibles à ce jour, les dépassements modérés au-delà de la valeur de 15 µg/L chez l'adulte, notamment chez la femme enceinte, et de la valeur 4 µg/L chez le nouveau-né, tels qu'observés dans la région Nord Pas de Calais, ne semblent pas associés à des effets cliniquement décelables.

Il n'y a donc pas lieu de consulter spécifiquement un médecin en dehors du suivi médical habituel dans le cadre des examens obligatoires des nourrissons et des jeunes enfants.

► **Dois-je arrêter d'allaiter mon enfant ?**

Non. Il n'est pas nécessaire d'arrêter l'allaitement maternel dès lors que les recommandations de restriction sont suivies, c'est-à-dire que les femmes allaitantes qui résident dans une commune présentant un taux de perchlorates supérieur à 15 µg/l dans l'eau de réseau doivent arrêter leur consommation d'eau du robinet.

Les perchlorates ne s'accumulent pas dans l'organisme, l'arrêt de la consommation d'eau du robinet permet de poursuivre sans risque l'allaitement maternel.

► **Existe-t-il un traitement efficace des perchlorates pour les éliminer de l'eau du robinet ?**

Le traitement des perchlorates par des résines échangeuses d'ions, des procédés membranaires ou par dilution peut être envisagé, afin de réduire leur teneur au robinet.

Les procédés de traitement sont encadrés par la réglementation pour vérifier leur innocuité et leur efficacité. Un procédé (résine échangeuse d'ions) est actuellement en cours d'évaluation par l'Anses ; un dossier de demande d'autorisation pour un procédé membranaire vient d'être déposé auprès du ministère chargé de la Santé.

Annexe 2 : Avis de l'InVS sur la faisabilité de la réalisation d'une étude permettant d'identifier un excès de pathologies hypothyroïdiennes dans les zones contaminées



INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

Observer, surveiller, alerter

Direction Générale / Département santé-environnement
Personne chargée du dossier : Loïc RAMBAUD
Email : l.rambaud@invs.sante.fr
Références du courrier : DSE/GS/LR/MCN/2012/204N
N° de chrono DG : 432

Saint-Maurice, le

15 JAN. 2013

Note pour Monsieur Jean-Yves GRALL
Directeur Général de la Santé

Objet : Faisabilité de la réalisation d'une étude permettant d'identifier un excès de pathologies hypothyroïdiennes

Référence : DGS/EA4 – n°55, dossier n° 110045

Le 17 avril 2012, je vous transmettais une note en réponse à votre saisine (n°110045) relative à l'évaluation de la faisabilité et de la pertinence de réaliser une étude visant à identifier un excès de pathologies thyroïdiennes dans les zones où l'eau distribuée est contaminée par du perchlorate d'ammonium.

Comme cette note l'indiquait, cette première évaluation a conclu à la pertinence de réaliser une telle étude dans la région Nord Pas-de-Calais, notamment en ce qui concerne les femmes enceintes et les nouveau-nés.

Mes services ont depuis évalué ce qui devra être mis en œuvre en pratique et les enseignements précis que l'on pourra en attendre.

Nous nous proposons donc de réaliser une démarche en deux ou trois étapes, la mise en œuvre de la troisième étant conditionnée aux résultats de la deuxième.

1) Etude écologique d'incidence des perturbations de la thyroïde

Ce premier schéma d'étude, de nature écologique géographique, a pour objectif de mettre en évidence des augmentations de l'incidence des hypothyroïdies congénitales, de type clinique ou subclinique, sur les communes dont les niveaux de contamination de l'eau par le perchlorate dépassent le seuil de 15 µg/L préconisé par l'Anses.

Cette étude sera réalisée par la Cire Nord à partir de données archivées du dépistage de l'hypothyroïdie congénitale mises à disposition par l'Association régionale de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant (ARDPHE). L'étude portera sur plus de 330 000 naissances entre 2005 et 2010 et intégrera les décomptes exhaustifs de cas incidents d'hypothyroïdie congénitale, ainsi que les cas dits « suspects » caractérisés par des seules perturbations biologiques de la thyroïde. Les données du

contrôle sanitaire de l'eau potable, réalisé par l'ARS Nord, seront utilisées pour caractériser l'exposition fœtale au perchlorate via l'eau du robinet.

L'intérêt de réaliser cette première étude réside dans la disponibilité des données

- qui est immédiate, ce qui permettra une réalisation rapide de cette étude (dont les premiers résultats pourraient être produits durant le premier trimestre 2013).
- qui couvre une période prolongée (7 ans)
- qui concerne une population importante

Cette étude permettra d'avoir un état des lieux sur cinq années de l'incidence des perturbations hypothyroïdiennes du nouveau-né dans le Nord Pas-de-Calais.

Par contre, l'interprétation d'une association ou d'une absence d'association entre perchlorates et hypothyroïdie sera très limitée du fait de l'absence de contrôle des facteurs individuels (sexe, l'âge et le poids de naissance), ce qui implique la nécessité de la deuxième étude.

2) Etude individuelle de la relation TSH/perchlorate

Cette étude vise à étudier, au niveau individuel, la relation entre le niveau d'exposition fœtale aux perchlorates, via la concentration au robinet du domicile des mères, et le taux de TSH du nouveau-né mesuré au troisième jour de vie.

Une convention a été passée avec l'ARDPHE pour accéder à l'ensemble des données individuelles concernant les naissances ayant eu lieu entre le 1er janvier 2012 et le 18 novembre 2012, dans toute la région Nord Pas-de-Calais, soit un nombre de sujets compris entre 30 000 et 40 000.

Ce nombre de sujet doit permettre de mettre en évidence une association (avec une puissance de 80% pour un excès de risque minimal de 18% sur les zones contaminées par du perchlorate). La disponibilité à l'échelon individuel de données telles que le sexe, l'âge et le poids de naissance des nouveau-nés) permettra de contrôler ces facteurs, ce qui n'est pas le cas pour la première étude.

Cependant :

- Le temps nécessaire à la saisie informatique des données et à leur traitement ne permettra pas à cette étude d'apporter ses conclusions avant la fin de l'année 2013.
- L'absence de données sur des facteurs individuels tels que les habitudes de consommation d'eau du robinet ou l'iodurie des femmes enceintes limitera également l'interprétation en termes de causalité des résultats qui seront produits par l'étude individuelle.

C'est pourquoi, si l'étude aboutit à la mise en évidence d'une association significative, il serait envisageable pour aller plus loin de réaliser ultérieurement une troisième étude.

3) Etude d'intervention

Il s'agit en fait de rééditer l'étude individuelle décrite à l'étape précédente, mais de le faire sur une période postérieure à la date de l'application des restrictions de consommation (18 octobre 2012) afin de mesurer l'effet modificateur de l'intervention sur l'association.

Si le risque diminue entre le premier et le second volet de l'étude, ce serait un argument en faveur de la causalité de l'association et permettrait de conforter, a posteriori, les mesures de gestion prises dans le Nord Pas-de-Calais.

La réalisation de ces études apportera de nouvelles données scientifiques d'intérêt dans le contexte actuel d'insuffisance des connaissances épidémiologiques et toxicologiques relatives à la problématique des perchlorates. Ces données seront les seules à être issues d'études basées sur une population européenne et pourraient contribuer à la révision des valeurs de gestion actuellement retenues par vos services.

Mes équipes et moi-même se tiennent à votre disposition pour toute information complémentaire.



Dr. Françoise WEBER
Directrice Générale

Annexe 3 : Carton buvard de l'ARDPHE

 Commentaires Maternités	 Réservé Laboratoire	 Code barre <i>obligatoire pour la Drépanocytose</i>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

NOM : _____ <i>(Patronyme déclaré a l'état civil)</i> Prénom : _____ Nom de J.F Mère : _____ Né(e) le : _____ à (heure) _____ Prélevé(e) le : _____ à (heure) _____ Lieu d'accouchement et code : _____ Lieu (si différent) du prélèvement et Code : _____ Adresse des parents : _____ Tél : _____ Portable : _____	N-né à risque de Drépanocytose : oui <input type="checkbox"/> Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Terme de naissance (SA) : _____ Poids de naissance (g) : _____ N° d'accouchement : _____ Prélèvement : Tâlon <input type="checkbox"/> Veineux <input type="checkbox"/> Transfusé : oui <input type="checkbox"/> Date : _____ S'agit-il d'un prélèvement de contrôle : oui <input type="checkbox"/> Médecin de famille : _____ NOM : _____ Ville : _____
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Ne pas toucher la surface de dépôt de l'échantillon. Ne pas utiliser si la carte est abîmée.	REF 10539522 Rev.AA IVD LOT W101 6882210	AFDPHE 38 rue Cauchy 75015 Paris
Whatman 903TM   	Après avoir été informés, nous soussignés (noms, prénoms) : _____ Mère, père de l'enfant : _____ _____, né le : _____ Autorisons <input type="checkbox"/> N'autorisons pas <input type="checkbox"/> les médecins responsables du dépistage à réaliser, si nécessaire, un test génétique pour le dépistage de la mucoviscidose.	
Fait le _____ Signature(s) Obligatoire(s) : _____  GE Healthcare Bio-Sciences Corp. 14 Walkup Drive, Westborough, MA 01581-1019, USA	 GE Healthcare Ltd Forest Farm Industrial Estate, Cardiff, CF14 7YT, UK	Cadre réservé Associations Régionales 11857392

Annexe 4 : Brochure d'information des parents pour le dépistage néonatal « 3 jours, l'âge du dépistage »

Fac-Similé du consentement

"Après avoir été informés, nous soussignés
(noms, prénoms) _____ mère, père de l'enfant
(nom, prénom) _____ né(e) le _____

autorisons n'autorisons pas

les médecins responsables du dépistage néonatal à réaliser,
si besoin, un test génétique pour le dépistage de la
mucoviscidose."

Signatures des parents

vous avez encore des questions ?

Cette brochure ne remplace pas les informations qui peuvent
vous être données par votre médecin ou les professionnels qui
s'occupent de votre enfant ou de vous-même.
Ils peuvent répondre à vos questions sur le dépistage néonatal
et sur les troubles détectés.
Vous pouvez aussi contacter à ce propos le centre de PMI,
le centre de dépistage de votre région.

ADRESSES UTILES

Association Régionale Nord-Pas-de-Calais
ARDPHE
68, rue Sylvère Verhulst
59 000 LILLE
Tél : 03 20 52 92 82

AFDPHE
38, rue Cauchy - 75 015 Paris
www.afdphe.asso.fr

Édition 2010

3 jours,

L'âge du dépistage

Comment sont pratiqués les tests ?

Les analyses effectuées par le centre de dépistage utilisent des méthodologies classiques appropriées à chaque maladie. Parfois, celles-ci doivent être complétées par une technique de biologie moléculaire ce qui, conformément à la législation française, nécessite de recueillir au préalable le consentement des parents par écrit.

Comment aurez-vous les résultats ?

Si les résultats sont normaux, ils ne vous seront pas rendus directement mais seront à votre disposition au secrétariat de l'association régionale de dépistage (adresse au dos).

Si un des tests montre un résultat anormal, vous en serez rapidement informés. Un contrôle réalisé dans les meilleurs délais, permettra de savoir si votre enfant a réellement besoin d'être traité.

Parfois, le test conduit à déceler une particularité biologique sans conséquence pour le développement de votre enfant. Votre médecin pourra vous en informer si vous le souhaitez.

Les données relatives à ces examens sont conservées dans un fichier pendant une durée limitée selon des modalités de nature à garantir leur confidentialité, notamment le respect du secret médical. Vous disposez d'un droit d'accès à ces données et de rectification, conformément aux dispositions de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978.

L'hypothyroïdie congénitale

est due à une sécrétion insuffisante d'une hormone, la thyroxine, normalement produite par la glande thyroïde. Elle est indispensable à la croissance et au bon développement cérébral du bébé.

Quand la thyroxine est insuffisamment sécrétée, la glande hypophysaire produit en excès de la TSH. C'est cette TSH qui est dosée par le test de dépistage.

Le traitement consiste à administrer de la thyroxine, par voie orale, tous les jours, pendant toute la vie.

Grâce à la mise en place du dépistage depuis 1978, les 7.000 bébés hypothyroïdiens dépistés par ce programme ont tous un développement physique et intellectuel normal.

Fréquence : environ 1/3.500 bébés

AUTEUR : Nom : AERNOU

Prénom : Eva

Date de Soutenance : jeudi 19 juin 2014

Titre de la Thèse :

Découverte de perchlorate dans l'eau potable du Nord Pas-de-Calais : Etude de l'association entre fonction thyroïdienne néonatale et exposition gestationnelle au perchlorate.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Santé publique et médecine sociale

DES + spécialité : Santé publique et médecine sociale

Mots-clés : perchlorate, eau potable, TSH, nouveau-né

Résumé :

Contexte : Suite à la découverte de perchlorate dans le réseau de distribution d'eau potable du Nord Pas-de-Calais, un arrêté de restriction de consommation d'eau a été pris pour les nouveau-nés et les femmes enceintes des communes les plus exposées. Dans le cadre de la réponse à cette alerte sanitaire, la Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région (Cire) a été chargée d'évaluer la répercussion du perchlorate sur la fonction thyroïdienne des nouveau-nés de la région.

Objectif : Rechercher une association entre la mesure de thyroid-stimulating hormone (TSH) néonatale et la concentration en perchlorate dans le réseau d'eau potable de la commune de résidence de la mère.

Méthode : Cette étude écologique incluait tous les nouveau-nés du Nord Pas-de-Calais, nés entre janvier et octobre 2012 et ayant bénéficié d'une mesure de la TSH à l'occasion du test de dépistage de l'hypothyroïdie. Pour évaluer leur exposition au perchlorate pendant la grossesse, la concentration de perchlorate dans l'eau de la commune de résidence de la mère était recueillie. Une régression linéaire mixte, avec un effet aléatoire sur la commune, et ajustée sur des facteurs dont l'influence sur la TSH est connue, a permis d'étudier le lien entre TSH et perchlorate. Les facteurs d'ajustement étaient le sexe du nouveau-né, le terme de la grossesse ainsi que le jour du prélèvement de la mesure de TSH.

Résultats : Sur la période d'étude, 38 495 nouveau-nés ont été inclus. Après log-transformation de la TSH afin de normaliser cette variable, le modèle ne retrouvait pas de lien statistiquement significatif entre le taux de perchlorate et la TSH ($p = 0,16$), à sexe, terme et jour de prélèvement constants. Les facteurs associés significativement à une élévation de la TSH étaient le sexe masculin ($p < 0,01$), un terme à la naissance plus avancé ($p < 0,01$), ainsi qu'un prélèvement plus précoce ($p = 0,05$).

Conclusion : Cette étude ne montrait pas d'association statistiquement significative entre la concentration en perchlorate dans l'eau de boisson et la fonction thyroïdienne du nouveau-né. Cette étude écologique, réalisée sur un grand nombre de sujets était néanmoins soumise à de nombreuses limites et ne permettait pas de conclure à l'absence d'effet sanitaire du perchlorate aux doses retrouvées dans l'eau de boisson.

Composition du Jury :

Président : Professeur Jean-Louis SALOMEZ

Asseseurs : Professeur Régis BEUSCART, Docteur Florence RICHARD, Docteur Pascal CHAUD