



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2019

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Imprégnation en phtalates des habitants de la ville de Grande-Synthe par  
prélèvement urinaire :**

**Rédaction du protocole de l'étude PAPOU**

**(Etude de l'imprégnation en phtalates d'une population en zone urbano-  
industrielle)**

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre 2019 à 18h  
Au Pôle Formation

**Par Audrey MOFFELEIN-GUITTON**

---

**JURY :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur STORME Laurent**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur BERKHOUT Christophe**

**Monsieur le Docteur VERLET Erick**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur TILLY Anita**

**Travail du Laboratoire de l'Université du Littoral-Côte d'Opale.**

---

## **AVERTISSEMENT :**

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

## Table des matières

I-	Introduction :	12
A.	Utilisations :	12
B.	Risques sanitaires :	12
C.	Voies de contamination :	13
D.	Règlementation :	14
E.	Objectifs de l'étude :	15
1.	Objectif principal :	15
2.	Objectifs secondaires :	15
II-	Méthode :	15
A.	Création d'un comité scientifique :	15
B.	Dropbox : partage des données :	16
C.	Protocole suivi :	16
D.	Modalités de recrutement :	16
E.	Méthode de mesure et recueil d'information :	16
1.	Questionnaire sur les habitudes de vie :	16
2.	Informations recueillies :	16
Pour chaque participant, l'âge, le sexe, le poids et la taille seront recueillis.		16
3.	Méthode d'analyse des échantillons :	16
F.	Aspect statistique :	17
1.	Calcul du nombre de sujets nécessaires :	17
2.	Méthode statistique :	17
G.	Modalités réglementaires :	18
1.	Recueil du consentement éclairé :	18
2.	Comité de protection des personnes :	18
3.	CNIL :	18
III-	Résultats :	18
A.	Comité scientifique :	18
B.	Déroulement des réunions du comité scientifique :	19
C.	Type d'étude et objectifs :	26
1.	Type d'étude :	26
2.	Objectif principal :	26
3.	Objectifs secondaires :	26
D.	Critères de jugement :	26
1.	Critère de jugement principal :	26
2.	Critère de jugement secondaire :	27
E.	Population étudiée :	27
1.	Critères d'inclusion :	27
2.	Critères d'exclusion :	27
3.	Modalités de recrutement :	28
4.	Modalités de sortie de l'étude :	28
5.	Modalités de suivi :	28
F.	Méthode de mesure et recueil :	28
1.	Modalités légales -consentement :	28
2.	Données recueillies – variables à mesurer :	28
3.	Mesures pour éviter les biais :	29
4.	Effets indésirables :	29
G.	Déroulement pratique de l'étude et durée prévue :	29
1.	Inclusion :	29
3.	Modalités de prise en charge et de conservation des prélèvements :	30
4.	Identification des données à recueillir :	30
5.	Suivi des participants :	30
6.	Durée de l'étude :	30
H.	Aspects statistiques :	31
1.	Calcul du nombre de sujets nécessaires :	31
4.	Méthode statistique :	31
5.	Résultats attendus :	32
6.	Communication des résultats :	32
I.	Aspects réglementaires et éthiques :	33
1.	Responsables de l'étude :	33
2.	Cahier d'observation :	33
3.	Archivage de documents :	33
4.	Confidentialité des données :	34

5.	Accord du CPP (comité de protection des personnes) : .....	34
6.	Déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Information et des Libertés) : .....	35
7.	Lettre d'information et consentement écrit du patient : .....	35
8.	Assurance : .....	35
9.	Comité de surveillance : .....	35
J.	Calcul des coûts : .....	35
IV-	Discussion : .....	36
A.	Forces de l'étude : .....	36
B.	Limites de l'étude : .....	37
V-	Annexes : .....	39
A.	Annexe 1 : Liste des participants au comité scientifique : .....	39
B.	Annexe 2 : Présentation faite au comité scientifique : phtalates, toxicologie et risque sanitaire : .....	40
C.	Annexe 3 : lettre d'information des participants : .....	58
D.	Annexe 4 : formulaire de consentement éclairé personne majeure : .....	59
E.	Annexe 5 : formulaire de consentement éclairé personne mineure : .....	60
F.	Annexe 6 : questionnaire sur les habitudes de vie : .....	61
G.	Annexe 7 : Devis accepté par le laboratoire : .....	64
H.	Annexe 8 : 1 <sup>er</sup> avis du comité de protection des personnes : .....	66
I.	Annexe 9 : questionnaire adulte corrigé : .....	68
J.	Annexe 10 : Questionnaire enfant : .....	71
K.	Annexe 11 : Second avis du comité de protection des personnes : .....	73
L.	Annexe 12 : Grille d'évaluation du protocole SPIRIT : .....	75
VI-	Bibliographie : .....	80

**Promoteur de l'étude :**

Espace Santé du Littoral (ESL)  
35 rue de la commune de Paris  
59760 Grande-Synthe

**Responsable scientifique :**

Dr Verlet Erick, médecin endocrinologue à la Polyclinique de Grande-Synthe  
Avenue de la Polyclinique  
59760 Grande-Synthe  
everlet@numericable.fr

**Investigateur principal :**

Landkocz Yann, toxicologue à l'Université du Littoral-Côte d'Opale de Dunkerque  
UCEIV (Unité de Chimie Environnementale et Interactions sur le vivant)  
MREI2 (Maison de la recherche en environnement industriel)  
189 avenue Maurice Schumann  
59140 Dunkerque  
Tél : 03 28 23 76 19  
[yann.landkocz@univ-littoral.fr](mailto:yann.landkocz@univ-littoral.fr)

**Investigateur coordinateur :**

Landkocz Yann, toxicologue à l'Université du Littoral-Côte d'Opale de Dunkerque  
UCEIV (Unité de Chimie Environnementale et Interactions sur le vivant)  
MREI2 (Maison de la recherche en environnement industriel)  
189 avenue Maurice Schumann  
59140 Dunkerque  
Tél : 03 28 23 76 19  
[yann.landkocz@univ-littoral.fr](mailto:yann.landkocz@univ-littoral.fr)

**Investigateur associé :**

Elise Vanandruel, coordinatrice à l'ESL

35 rue de la commune de Paris

59760 Grande-Synthe

03 28 27 97 34

**Investigateur associé :**

Professeur Ledoux Frédéric

UCEIV EA4492

145 avenue Maurice Schumann

59140 Dunkerque

[frederic.ledoux@univ-littoral.fr](mailto:frederic.ledoux@univ-littoral.fr)

**Investigateur associé :**

Moffelein Audrey, interne de médecine générale Université Lille Droit et santé

Faculté de médecine Henri Warembourg

[audrey.moffelein@univ-lille.fr](mailto:audrey.moffelein@univ-lille.fr)

**Responsable de la recherche agissant pour le compte du promoteur et autorisé à signer**

**le protocole et ses modifications éventuelles au nom du promoteur :**

Benalla Nathalie, Présidente de l'ESL

Pertuis de la marine

59140 Dunkerque

03 28 27 97 34

[espacesantedulittoral@esl-asso.fr](mailto:espacesantedulittoral@esl-asso.fr)

**Biostatisticien :**

Landkocz Yann

UCEIV EA4492

189A, avenue Maurice Schumann

59140 Dunkerque

**Comité scientifique :**

Professeur Courcot Dominique

UCEIV EA4492

189A avenue Maurice Schuman

59140 Dunkerque

03 28 65 82 37

[dominique.courcot@univ-littoral.fr](mailto:dominique.courcot@univ-littoral.fr)

Mme Bonin Monique, adjointe au Maire de Dunkerque en charge de la politique locale de Santé

Mairie de Dunkerque – Communauté Urbaine de Dunkerque

Pertuis de la marine

59140 Dunkerque

[monique.bonin@ville-dunkerque.fr](mailto:monique.bonin@ville-dunkerque.fr)

Docteur Eveline Lelieur, médecin hospitalier honoraire

Membre de l'association réseau environnement santé

[elelieur@sfr.fr](mailto:elelieur@sfr.fr)

## **Liste des abréviations :**

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BBP : phtalate de benzyle et butyle

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

COPHES : Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale

CoRAP : Community Rolling Action Plan (plan d'action continu communautaire)

CPP : comité de protection des personnes

CV : curriculum vitae

DBP : phtalate de di-n-butyle

DCHP : dicyclohexylphtalate

DEHP : bis(2-ethylhexyl)phtalate

DEMOCOPHES (DEMOstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale)

DIBP : phtalate de di-isobutyle

DIPP : di-isopentylphtalate

DMEP : Bis(2-methoxyethyl)phtalate

DMP : phtalate de de diméthyle

DnNP : phtalate de di-n-nonyle

DnOP : phtalate de di-n-octyle

DPP : dipentylphtalate

ECHA : European Chemical Agency (Agence Européenne des Produits Chimiques)

EIG : effet indésirable grave

ESL : Espace Santé du Littoral

FLEHS : The Flemish Environment and Health Study

GC-MS/MS : gas chromatography-mass spectrometry (chromatographie gazeuse couplée spectrométrie de masse en tandem)



GerES-IV : German Environmental Survey

IMC : indice de masse corporelle

LC-MS-QTOF : quadrupole time-of-flight liquid chromatography with mass spectrometry  
(chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse quadripolaire à temps de vol)

mL : millilitre

MREI : Maison de la recherche en environnement industriel

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

PE : perturbateur endocrinien

PVC : polychlorure de vinyle

REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals : Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques)

RGPD : registre général protection des données

SVHC : Substance of Very High Concern (substance hautement préoccupante)

ULCO : Université du Littoral-Côte d'Opale

UCEIV : Unité de Chimie Environnementale et Interactions sur le vivant

VTR : valeur toxicologique de référence

## **I- Introduction :**

### **A. Utilisations :**

Les phtalates sont utilisés depuis les années 1950 principalement dans les matières plastiques et dans les produits en polychlorure de vinyle (PVC). Ils ont pour but d'augmenter la résistance et la souplesse des matériaux.

Omniprésents au quotidien, ils sont retrouvés dans de nombreux produits manufacturés issus des secteurs industriels suivants :

- Automobile : tapis de sol, volant, garniture de porte...
- Bâtiment : mastics, peintures, produits de protection du bois, colles...
- Textile : cuir synthétique, tissus d'ameublement, rideaux de douche...
- Loisirs et jouets : tuyaux d'arrosage, palmes, fournitures scolaires...
- Médical : poches et tubulures de perfusion, cathéter...
- Papier et cartonnage : traitement de surface des papiers, encre d'impression...
- Cosmétique : kit de manucure, mélanges parfumant...
- Emballage : films et barquettes alimentaires, adhésifs, emballages de jouets...(1) (2)

### **B. Risques sanitaires :**

Les perturbateurs endocriniens agissent selon trois mécanismes principaux. Ils peuvent :

- Imiter l'action d'une hormone ;
- Bloquer l'action d'une hormone ;
- Perturber la production, le transport, l'élimination ou la régulation d'une hormone ou de son récepteur.

Les perturbateurs endocriniens présentent d'autres particularités. A la différence des substances toxiques « classiques », les effets engendrés par les perturbateurs endocriniens ne sont pas nécessairement liés à la dose reçue par un individu. Certains effets apparaîtraient à

faibles doses, diminueraient lorsque l'on accroît les doses et augmenteraient à nouveau pour des doses élevées. C'est ce que l'on appelle une relation dose-réponse non monotone.

Par ailleurs, l'exposition à un mélange de plusieurs perturbateurs endocriniens pourrait avoir des effets très différents de l'exposition aux substances seules. On parle alors d' « effets cocktail ». (3)

Les études scientifiques ont mis en évidence des effets de perturbation endocrine liée à l'exposition aux phtalates concernant l'appareil reproducteur mâle par son effet anti-androgénique, comme la diminution de la qualité du sperme ou l'hypospadias. (4) (5) (6) (7).

Des effets sur l'appareil reproducteur féminin comme une modification de l'âge pubertaire a été relevée (8) (9) (10) (11) (12). Certains phtalates sont impliqués dans l'apparition de cancers hormonodépendants comme le cancer du sein et des testicules (13). Des études ont pu constater une perturbation de la fonction thyroïdienne (14) et du métabolisme avec apparition d'obésité notamment (15) (4) (16) (17).

D'autres effets toxiques ont pu être mis en évidence :

- Trouble du développement psychomoteur (18)
- Augmentation de l'apparition d'asthme (19) (18)
- Hépatomégalie et néphropathie.(1) (9) (10) (13).

Ces effets ont principalement été retrouvés chez l'animal, en particulier chez le rat. Peu d'études démontrent ces effets chez l'homme (13) (20).

### **C. Voies de contamination :**

Toutes les voies de contamination humaine sont concernées mais la voie prédominante est l'absorption orale. De ce fait, les enfants sont très exposés à cause de leur comportement main-bouche, mais aussi les femmes enceintes, les travailleurs concernés par les secteurs d'activités employant des phtalates, et les hommes dans leur globalité (du fait de l'activité anti-androgénique des phtalates) (21) (22) (23).

#### **D. Règlementation :**

Plusieurs phtalates ont été classés « substances hautement préoccupantes » (Substance of Very High Concern : SVHC) par l'Agence Européenne des Produits Chimiques (European Chemical Agency : ECHA) en leur qualité de perturbateur endocrinien (PE) et de substance toxique pour la reproduction (24).

Il s'agit du :

- DIBP : phtalate de di-isobutyle
- BBP : phtalate de benzyle et butyle
- DBP : phtalate de di-n-butyle
- DEHP : bis(2-ethylhexyl)phtalate
- DCHP : dicyclohexylphtalate
- DPP : dipentylphtalate
- DMEP : Bis(2-methoxyethyl)phtalate
- n-pentyl-isopentylphtalate
- DIPP : di-isopentylphtalate.

Ces composés sont ainsi réglementés dans le cadre de REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals : Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques) mais restent par ailleurs autorisés dans d'autres réglementations sectorielles pour certaines applications (matériaux au contact des denrées alimentaires par exemple) (2)

Du fait de leur production et de leur utilisation importante, ces molécules font également l'objet d'un plan d'action continu communautaire (Community Rolling Action Plan : CoRAP) qui permet un réexamen annuel de ces substances (25).

Enfin, il n'existe de valeur toxicologique de référence (VTR) que pour certains phtalates alors que l'utilisation d'autres comme le DnOP (phtalate de di-n-octyle), le DMP (phtalate de de diméthyle) ou le DnNP (phtalate de di-n-nonyle) reste soumise à restriction dans les objets de

puériculture et les produits en contact avec l'alimentation (26) (27) (28) (2).

## **E. Objectifs de l'étude :**

### **1. Objectif principal :**

L'objectif est de construire un protocole d'étude validé scientifiquement afin de connaître l'imprégnation en phtalates et de leurs métabolites des habitants de Grande-Synthe par dosage urinaire.

### **2. Objectifs secondaires :**

Ces niveaux d'imprégnation pourront être comparés aux études déjà réalisées par dosage urinaire dans d'autres pays comme l'Allemagne (GerES-IV : German Environmental Survey) (29), la Belgique (FLEHS : The Flemish Environment and Health Study) (30), les Etats-Unis (NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey) (31) ou l'Union Européenne (DERMOCOPHES-COPHES COPHES : Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale ; DEMOCOPHES : DEMOnstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale) (32) (33).

Une enquête sur les habitudes de vie sera menée.

Une campagne de prévention pourra ainsi être menée et son impact évalué. Cette étude pourrait permettre de justifier l'intérêt de mesures de prévention.

De plus, l'impact médiatique de cette étude permettra de sensibiliser la population générale et le corps médical aux polluants auxquels la population est exposée.

## **II- Méthode :**

### **A. Création d'un comité scientifique :**

Un comité scientifique a été fondé pour construire le protocole de l'étude.

Le protocole de l'étude a été construit au cours de réunions du comité scientifique qui ont eu lieu tous les 2 mois du 18/07/18 au 02/07/19.

A chaque réunion ont été débattues les formalités de l'étude.

Les choix ont été faits à l'aide de présentations des participants.

## **B. Dropbox : partage des données :**

Une dropbox a été mise en place pour échanger des documents entre les membres du comité scientifique et permettre leurs corrections.

## **C. Protocole suivi :**

L'étude a suivi le protocole SPIRIT. (34)

## **D. Modalités de recrutement :**

Les participants seront recrutés grâce à une campagne d'information menée par le service communication de la ville de Grande-Synthe.

Une fois l'accord du CPP reçu, une communication sera mise en place sous la forme d'un communiqué qui paraîtra dans le journal de la ville de Grande-Synthe et d'affiches diffusées dans la commune.

## **E. Méthode de mesure et recueil d'information :**

### **1. Questionnaire sur les habitudes de vie :**

Chaque participant répondra à un questionnaire concernant ses habitudes de vie qui sera mis en forme grâce à google forms.

### **2. Informations recueillies :**

Pour chaque participant, l'âge, le sexe, le poids et la taille seront recueillis.

Leur IMC (indice de masse corporelle) sera mesuré selon la formule de Quetelet :

$$IMC = \frac{\text{poids (kg)}}{\text{taille (m)}^2}$$

Puis le patient délivrera un échantillon urinaire de 30mL (millilitres) dans un flacon en verre pour éviter les contaminations par les phtalates.

### **3. Méthode d'analyse des échantillons :**

Une extraction liquide-liquide des phtalates libres ou après glucurono-conjugaison sera réalisée, puis une analyse par chromatographie gazeuse couplée à la spectrophotométrie de masse en tandem (GC-MS/MS : gas chromatography-mass spectrometry) et par chromatographie liquide couplée à un détecteur temps de vol (LC-MS-QTOF : quadrupole time-

of-flight liquid chromatography with mass spectrometry) des phtalates et leurs métabolites sera réalisée. Les chromatogrammes seront analysés.

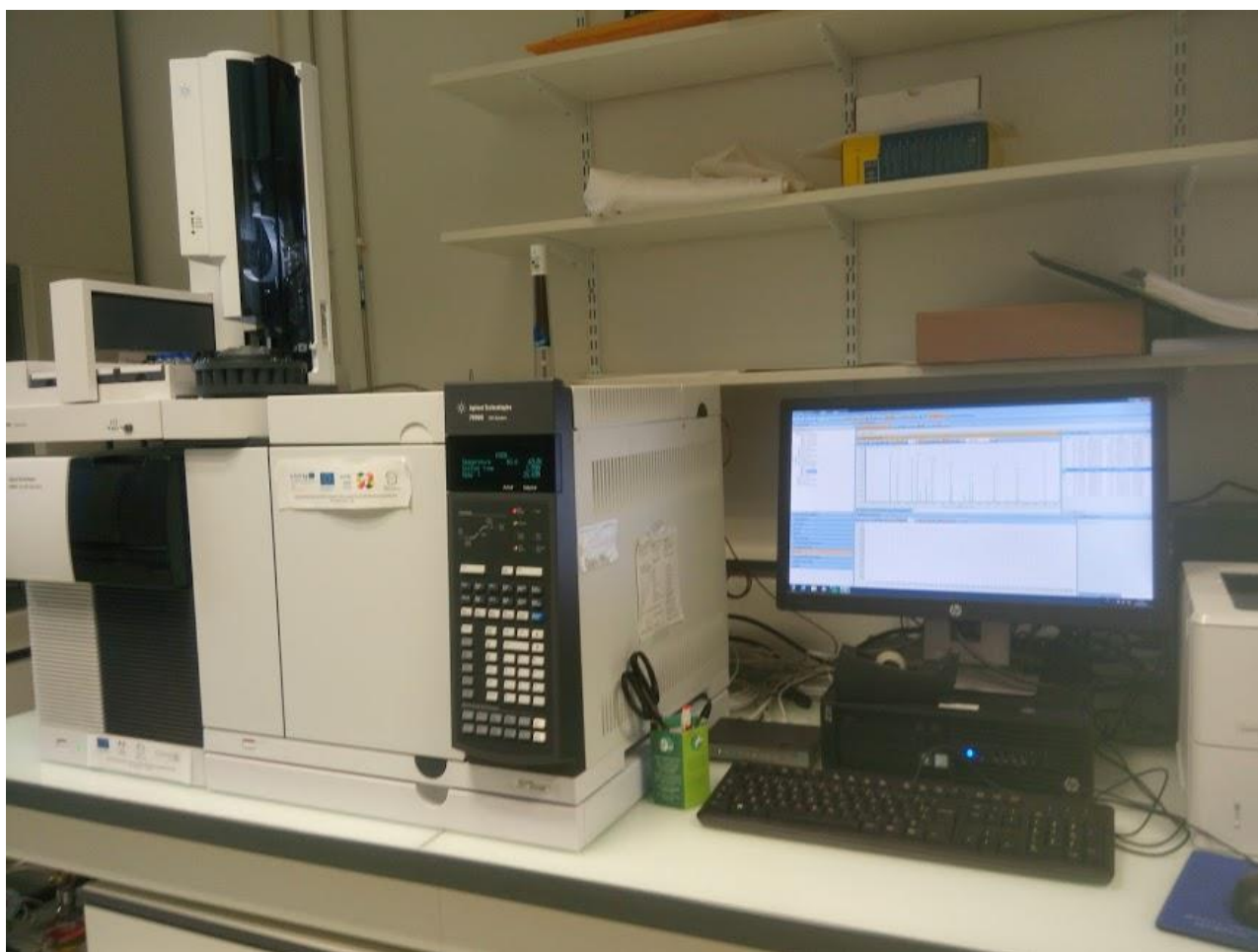


Figure 1: chromatographe en phase gazeuse.

## **F. Aspect statistique :**

### **1. Calcul du nombre de sujets nécessaires :**

S'agissant d'une étude prospective, aucune donnée n'est disponible quant à la variabilité des paramètres mesurés et il n'existe pas à ce jour de niveau de base de l'exposition des populations aux phtalates. Toutefois, les études de la littérature sur le dosage en population des phtalates dans les urines sont généralement réalisées à partir d'échantillons d'un minimum de 100 personnes (35) (36) (37) (38) (39) (40).

### **2. Méthode statistique :**

Pour les questionnaires sur les habitudes de vie, les variables qualitatives seront décrites

par leur fréquence. Les données seront analysées par sous-groupes (sexe, classe d'âge, catégorie socio-professionnelle) et comparées aux données Insee disponibles (41). Les tests de comparaison de fréquence (Khi-2) seront effectués au risque de première espèce 5% ( $p < 0,05$ ).

Pour les dosages urinaires des phtalates et de leurs métabolites, les résultats seront décrits par la moyenne et sa déviation standard, en utilisant une méthode de quantification par étalonnage interne. Les teneurs moyennes en phtalates urinaires seront approximées par calcul de l'intervalle de confiance à 95%. Les comparaisons entre les groupes formés grâce aux questionnaires sur les habitudes de vie seront effectuées par approche paramétrique (test t de Student, ANOVA,  $P < 0,05$ ) après validation des conditions de normalité (test de Shapiro-Wilk) et d'homoscédascité (test de Levene). Dans le cas où les conditions de normalité ne seraient pas respectées, l'étude sera réalisée en non-paramétrique grâce au test de Ude Mnn Whitney et au test de Kruskal-Wallis ( $p < 0,05$ ).

Enfin, des corrélations entre les niveaux d'imprégnation en phtalates et les différents paramètres mesurés seront réalisées.

Toutes les analyses seront réalisées avec le logiciel SPSS 20.0 (IBM France) et Prism 7.05 (GraphPAd Software, USA) à l'ULCO.

## **G. Modalités réglementaires :**

### **1. Recueil du consentement éclairé :**

En premier lieu, chaque participant devra donner son consentement éclairé.

### **2. Comité de protection des personnes :**

Une demande a été envoyée au CPP le CPP le 16 avril 2019 sous le numéro de dossier 19.04.16.59918, numéro national 2019-A01106-51.

### **3. CNIL :**

Le questionnaire sur les traits de vie sera soumis à la CNIL après accord du CPP.

## **III-Résultats :**

### **A. Comité scientifique :**

Un comité scientifique a été fondé, composé de médecins, pédiatres, membres



d'associations et élus locaux. (Liste des participants : annexe 1).

### **B. Déroulement des réunions du comité scientifique :**

<b>Réunion du 18/07/18 :</b>	
Ordre du jour :	Premier contact entre les différents médecins du comité scientifique (liste des participants : annexe 1).
Points exposés lors de la réunion :	Echange sur l'intérêt commun pour les perturbateurs endocriniens.
Questions de recherche pour la séance prochaine :	Définir quelle type d'étude concernant les perturbateurs endocriniens nous souhaitons réaliser.

<b>Réunion du 13/09/18 :</b>	
Ordre du jour :	<ul style="list-style-type: none"><li>- Définir la question de recherche</li><li>- Définir le type de prélèvement à choisir.</li><li>- La mairie de Grande-Synthe cautionne-t-elle une étude sur sa population ?</li><li>- Formalités légales.</li></ul>
Points exposés lors de la réunion :	<ul style="list-style-type: none"><li>- Il a été décidé de travailler sur le sujet des phtalates car aucune campagne d'information n'a encore été réalisée à ce sujet à Grande-Synthe par l'ESL.</li><li>- Il a été décidé de réaliser des prélèvements urinaires.</li><li>- Cette nouvelle étude, financée par la mairie de Grande-Synthe, a été votée au conseil municipal du mois de juin 2018.</li><li>- L'ensemble du comité scientifique a validé la</li></ul>

	nécessité d'avoir l'accord des autorités compétentes pour la réalisation de cette étude : CPP, CNIL.
Questions de recherche pour la séance prochaine :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calculer le nombre de sujets nécessaires.</li> <li>- Définir quel laboratoire pourrait intervenir dans l'analyse des prélèvements.</li> </ul>

<b>Réunion du 04/10/18 :</b>	
Ordre du jour :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contenant du prélèvement</li> <li>- Calcul du nombre de sujets nécessaires</li> <li>- Lieu des interventions</li> <li>- Définir le laboratoire qui interviendra dans les analyses.</li> <li>- Définir le titre de l'étude</li> </ul>
Points exposés lors de la réunion :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Des contenants en verre seront utilisés.</li> <li>- Le calcul du nombre de sujet nécessaires sera fait par l'ULCO.</li> <li>- Les interventions auront lieu sur le site de l'ESL.</li> <li>- Le laboratoire de l'Université du Littoral de Dunkerque s'est porté volontaire pour analyser les prélèvements.</li> <li>- L'étude se nommera : imprégnation en phtalates des habitants de la ville de Grande-Synthe par prélèvement urinaire.</li> </ul>
Questions de recherche pour la	- Débuter l'écriture du protocole afin d'obtenir l'accord du CPP

séance prochaine :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calculer le nombre de sujets nécessaires</li> <li>- Demande des participants du comité scientifique d'élaborer une présentation afin de connaître les sources de phtalates dans la vie quotidienne, les voies de contamination, leurs propriétés toxicologiques.</li> <li>- Définir le financeur.</li> <li>- Définir les phtalates qui seront étudiés dans l'étude.</li> <li>- Définir les responsables scientifiques.</li> </ul>
--------------------	--

<b>Réunion du 08/11/18 :</b>	
Ordre du jour :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Demander un devis au laboratoire de l'ULCO.</li> <li>- Choix des phtalates à étudier.</li> <li>- Début de l'écriture de la trame CPP</li> <li>- Définition des responsabilités de chacun.</li> </ul>
Points exposés lors de la réunion :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un devis est demandé à l'ULCO afin de le soumettre à la mairie de Grande-Synthe qui finance en partie cette étude.</li> <li>- Les participants au comité scientifique demandent une présentation sur les phtalates afin de les aider à choisir ceux à inclure dans l'étude.</li> <li>- La trame d'écriture du protocole CPP a été présentée par Mr Landkocz.</li> <li>- Les représentants scientifiques sont décrits ci-</li> </ul>

	dessus (pages 8, 9 et 10).
Questions de recherche pour la séance prochaine :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etablir une présentation pour le comité scientifique leur permettant de sélectionner les phtalates à étudier.</li> <li>- Définir le plan de communication.</li> </ul>

<b>Réunion du 20/12/18 :</b>	
Ordre du jour :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présentation aux participants du comité scientifique pour le choix des phtalates (annexe 2).</li> <li>- Cartographie de recrutement lors d'une précédente campagne d'information.</li> </ul>
Points exposés lors de la réunion :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La présentation sur les phtalates a permis aux participants de : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mieux connaître leur impact sur la santé humaine</li> <li>• De justifier des prélèvements urinaires</li> <li>• Connaître les voies de contamination</li> <li>• Connaître la toxicocinétique.</li> <li>• Les différentes études internationales ont été énoncées ainsi que les phtalates qui y sont étudiés.</li> </ul> </li> <li>- Les substances qui pourront être analysées dépendent des « kits » disponibles sur le marché.</li> </ul>

	<p>L'objectif est d'obtenir des « kits » permettant une analyse comparable aux données déjà disponibles dans les études internationales.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le recrutement lors d'une précédente campagne au sujet des phtalates à Grande-Synthe montre (figure 3) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• une bonne répartition géographique des participants</li> <li>• un recrutement représentatif de la population de Grande-Synthe. Il a été décidé de garder les mêmes modes d'information avec le service communication de Grande-Synthe.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Questions de recherche pour la séance prochaine :</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche des effets indésirables d'un prélèvement urinaire.</li> <li>- Recherche des contre-indications à la réalisation de l'étude.</li> <li>- Apport des CV (curriculum vitae) des participants.</li> <li>- Débuter le flow chart.</li> <li>- Visite du laboratoire de l'ULCO.</li> </ul>

<b>Réunion du 02/04/19 :</b>	
Ordre du jour :	- Visite du laboratoire de l'ULCO.
Points exposés lors de	- Le matériel utilisé lors de l'étude a été présenté au

la réunion :	<p>comité scientifique.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les contre-indications aux prélèvements urinaires ont été définies comme : la présence de sondes au niveau des voies urinaires.</li> <li>- L'effet indésirable mis en évidence est le risque de plaie par coupure.</li> <li>- Le contenant sera un pot en verre avec couvercle en aluminium.</li> </ul>
Questions de recherche pour la séance prochaine :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Débuter la rédaction du questionnaire sur les habitudes de vie ;</li> <li>- Rédiger la lettre d'information aux participants ;</li> <li>- Rédiger les consentements éclairés (personnes majeure et représentant légal si mineur).</li> </ul>

<b>Réunion du 02/07/2019 :</b>	
Ordre du jour :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présentation de la lettre d'information aux participants (annexe 3)</li> <li>- Présentation des formulaires de consentement éclairés (annexes 4 et 5)</li> <li>- Présentation du questionnaire sur les habitudes de vie (annexe 6).</li> <li>- Présentation de la réponse du CPP (annexe 8).</li> </ul>
Points exposés lors de la réunion :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La mention « peut retirer son consentement à tout moment jusqu'à la parution des résultats » sera ajoutée aux formulaires de consentement.</li> <li>- Le questionnaire sur les habitudes de vie a été</li> </ul>

rédigé à partir d'exemples de questionnaires issues d'études déjà réalisées et de la présentation faites sur les phtalates (annexe 2) (35) (36) (37) (38) (39) (42) (40). Il a été soumis au CPP avec l'ensemble du protocole le 16/04/19. Le CPP (annexe 8) a répondu que certaines questions n'étaient pas pertinentes concernant les enfants. Il a recommandé de réaliser un questionnaire spécifique pour les enfants.

- Un nouveau questionnaire a été réalisé pour les enfants avec des questions propres (annexe 10). Un questionnaire adulte a été réalisé (annexe 9).
- Les questionnaires ont été réalisés sur google form et testés avec les participants au comité scientifique. Ce format a été choisi car permet un gain de temps et diminue le risque d'erreur de retranscription.
- Ces nouveaux questionnaires (annexe 9 et 10) ont été envoyés au CPP.
- Le CPP a demandé de justifier l'inclusion des patients prenant un traitement médical. Une réponse a été transmise au CPP informant que le statut malade ou non malade n'interférait pas dans le déroulement de l'étude. Seuls quatre médicaments ont été identifiés par l'ANSM comme contenant des phtalates (43). Ces deux médicaments devraient peu intervenir dans le

	<p>cadre de cette étude. Cette réponse a été transmise au CPP.</p> <p>- Le CPP a demandé à changer d'investigateur principal. L'investigateur principal est Dr Landkocz.</p>
<p>Questions de recherche pour la séance prochaine :</p>	<p>Attente de la réponse du CPP pour la validation des modifications du protocole.</p>

### **C. Type d'étude et objectifs :**

#### **1. Type d'étude :**

L'étude PAPOU est une étude prospective pilote basée sur un essai monocentrique non comparatif.

#### **2. Objectif principal :**

Rédiger un protocole d'étude scientifiquement valide afin de mesurer l'imprégnation en phtalates des habitants de la ville de Grande-Synthe grâce au dosage urinaire de certains phtalates et de leurs métabolites.

#### **3. Objectifs secondaires :**

Comparer l'imprégnation en phtalates des habitants de la ville de Grande-Synthe aux données des études européennes existantes.

Recueillir les habitudes de vie des habitants de la ville de Grande-Synthe par une enquête à l'aide d'un questionnaire (annexe 6).

### **D. Critères de jugement :**

#### **1. Critère de jugement principal :**

Taux urinaire de phtalates des habitants de la ville de Grande-Synthe.

Les phtalates et les métabolites dosés sont les suivants :



Diphthalates	Monophtalates	Métabolites
Diméthylphtalate (DMP)	Monométhylphtalate (MMP)	Mono(2-éthyl-5oxoéthyl)phtalate (MEOHP)
Diéthylphtalate (DEP)	Monoéthylphtalate (MEP)	Mono(2-éthyl-5hydroxyéthyl)phtalate (MEHHP)
Diisobutylphtalate (DiBP)	Monobutylphtalate (MBP)	Mono(2-éthyl-5carboxypentyl)phtalate (MECPP)
Di-n-butylphtalate (DBP)	Monoisobutylphtalate (MiBP)	
Di-(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP)	Monoéthylhexylphtalate (MEHP)	
Benzyl-butyl-phtalate (BBP)	Monobenzylphtalate (MBzP)	
Di-n-octylphtalate (DnOP)	Monoisononylphtalates (MiNP)	
Di-n-nonylphtalate (DnNP)		
Di-isononylphtalate (DiNP)		

Les résultats seront rendus en  $\text{ng.mL}^{-1}$  d'urine ainsi qu'en  $\text{ng.}\mu\text{g}^{-1}$  de créatinine (ou unité similaire, par exemple en  $\mu\text{g.g}^{-1}$ ).

## 2. Critère de jugement secondaire :

Un questionnaire sur les habitudes de vie (annexe 6) sera remis à chaque participant. Ce questionnaire sera soumis au CPP et à la CNIL et il sera mis en place un registre RGPD (registre général de protection des données). A la demande du CPP, le questionnaire a été modifié. Un questionnaire enfant et un questionnaire adulte ont été produits (annexe 9 et 10), (35) (36) (37) (38) (39) (42) (40).

### E. Population étudiée :

#### 1. Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion suivants devront être vérifiés lors de l'entretien précédent le prélèvement urinaire :

- Être résidant permanent de la ville de Grande-Synthe
- Être volontaire et âgé de plus de 3 ans
- Signature du consentement éclairé par le volontaire ou son représentant légal
- Répondre au questionnaire sur les habitudes de vie.

#### 2. Critères d'exclusion :

L'absence de critère d'exclusion sera vérifiée lors de l'entretien précédent le prélèvement urinaire :

- Difficultés techniques ne permettant pas le prélèvement (personne majeure n'arrivant pas à réaliser le prélèvement seule, local des toilettes en maintenance ne permettant pas la réalisation du prélèvement sur le site de l'ESL) ;

- Port de prothèse urinaire.

### **3. Modalités de recrutement :**

Les volontaires participants à l'étude seront recrutés par l'ESL grâce à une communication spécifique mise en place par la ville de Grande-Synthe après avoir obtenu l'accord du protocole par le CPP. Une information sera délivrée dans le journal de la ville de Grande-Synthe et des affiches seront diffusées dans la ville.

Le recrutement et l'inclusion dans l'étude se feront dès le mois suivant l'accord du CPP et se poursuivront jusqu'à atteindre les critères fixés et pour une durée maximale de 12 mois.

### **4. Modalités de sortie de l'étude :**

Les participants pourront retirer leur consentement et demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison jusqu'à la parution des résultats.

L'investigateur pourra interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un participant pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts du participant.

### **5. Modalités de suivi :**

Aucun suivi des participants n'est prévu. Seul le prélèvement urinaire est réalisé lors de l'entretien et de la visite d'inclusion.

## **F. Méthode de mesure et recueil :**

### **1. Modalités légales - consentement :**

Chaque patient délivrera dans un premier temps son consentement éclairé (annexes 4 et 5).

### **2. Données recueillies - variables à mesurer :**

En premier lieu, les participants répondront au questionnaire concernant leurs habitudes de vie (annexe 9 et 10), (35) (36) (37) (38) (39) (42) (40).

Leur IMC (indice de masse corporelle) sera mesuré selon la formule de Quetelet :

$$IMC = \frac{\text{poids (kg)}}{\text{taille (m)}^2}$$

Puis le patient délivrera un échantillon urinaire dans un verre à pied stérile puis 30mL

seront prélevés (millilitres) dans un flacon en verre muni d'un couvercle en aluminium fourni par le laboratoire de l'ULCO.

Il s'agit d'un flacon en verre sodo-calciqque muni d'un couvercle stérile en aluminium pour la fermeture. Ce flacon a subi un traitement chimique et thermique (traitement chimique : THF/hexane 1 :9 v/v et traitement thermique : 400°C pendant 6h) et a été stérilisé (mis en emballage individuel puis traitement à 121°C pendant 20 minutes en autoclave).

Extraction liquide-liquide des phtalates libres ou après glucurono-conjugaison, puis analyse par chromatographie gazeuse couplée à la spectrophotométrie de masse en tandem (GC-MS/MS) et par chromatographie liquide couplée à un détecteur temps de vol (LC-MS-QTOF) des phtalates et leurs métabolites. Analyse des chromatogrammes.

### **3. Mesures pour éviter les biais :**

Afin d'éviter les biais de recrutement, une cartographie de localisation des volontaires sera réalisée avant chaque campagne de recrutement afin d'obtenir une répartition homogène des prélèvements sur la commune de Grande-Synthe. La campagne de communication s'ajustera en fonction du recrutement.

### **4. Effets indésirables :**

Le prélèvement urinaire se fera à l'aide d'un flacon en verre, il existe de ce fait un risque de plaie par coupure.

## **G. Déroulement pratique de l'étude et durée prévue :**

### **1. Inclusion :**

Des campagnes de communication seront réalisées sur la commune de Grande-Synthe, en partenariat avec le service communication de la ville et via ses réseaux de distribution des informations à la population.

La vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, l'obtention du consentement après information éclairée et présentation de l'étude ainsi que le recueil urinaire se feront sur rendez-vous à l'ESL.

### **2. Modalités de prise en charge des participants :**

Les sujets ayant décidé de participer à l'étude seront reçus individuellement à l'ESL sur rendez-vous afin de remplir le questionnaire sur les habitudes de vie (annexe 9 et 10).

Ensuite seront mesurés leurs poids, taille et IMC à l'ESL.

Puis le recueil d'urine sera fait par le patient lui-même à l'ESL dans des locaux qui respectent l'intimité de chacun (toilettes homme et femme séparés, porte des toilettes fermant à clef). L'ensemble des données seront recueillies lors d'un seul et même rendez-vous afin de favoriser le recueil de l'ensemble des données nécessaires à l'étude et afin d'éviter les perdus de vue.

### **3. Modalités de prise en charge et de conservation des prélèvements :**

Les échantillons d'urine seront conditionnés, transportés de l'ESL à l'UCEIV dans une glacière isotherme puis stockés à l'UCEIV à -86°C.

L'UCEIV conservera les échantillons urinaires, analysera leur teneur en phtalates et traitera les données statistiques.

### **4. Identification des données à recueillir :**

Les informations concernant les participants seront anonymisées lors de la visite à l'ESL. L'anonymisation se fera grâce au codage suivant : 1<sup>ère</sup> lettre du nom + 1<sup>ère</sup> lettre du prénom + code 3 chiffres de 001 à 200.

Les données recueillies, en plus du questionnaire et du prélèvement urinaire seront : âge, sexe, calcul de l'IMC.

### **5. Suivi des participants :**

Aucun suivi des participants n'est prévu.

### **6. Durée de l'étude :**

Durée de la période d'inclusion : 12 mois.

Durée de participation de chaque participant : une visite unique de 30 min à 1h.

Durée totale prévisionnelle de la recherche : 36 mois.

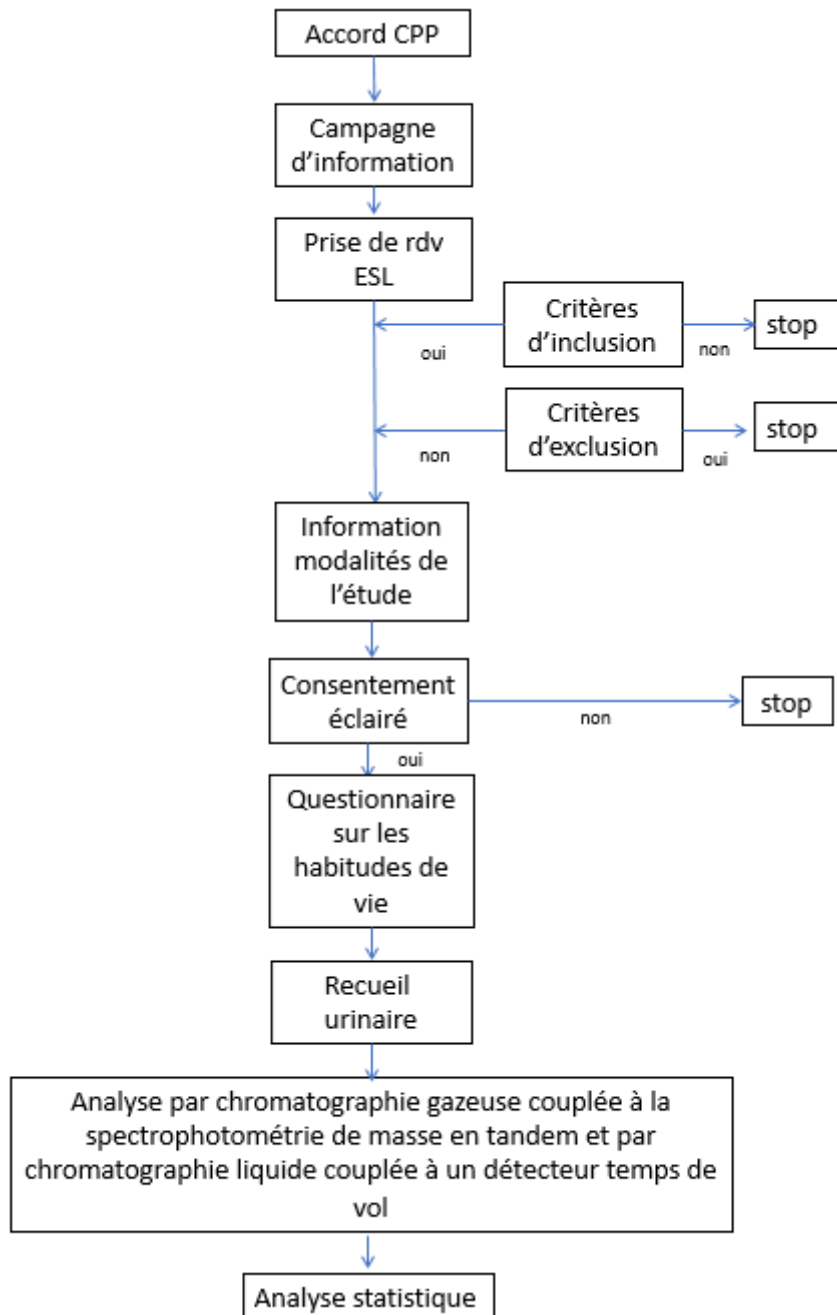


Figure 2: flow chart de l'étude.

## H. Aspects statistiques :

### 1. Calcul du nombre de sujets nécessaires :

Un échantillon de 200 personnes a été estimé nécessaire pour le déroulement de l'étude.

### 4. Méthode statistique :

Pour les questionnaires sur les habitudes de vie (annexe 9 et 10), les variables qualitatives seront décrites par leur fréquence. Les données seront analysées par sous-groupes (sexe,

classe d'âge, catégorie socio-professionnelle) et comparées aux données Insee. Les tests de comparaison de fréquence (Khi-2) seront effectués au risque de première espèce 5% ( $p < 0,05$ ).

Pour les dosages urinaires des phtalates et de leurs métabolites, les résultats seront décrits par la moyenne et sa déviation standard, en utilisant une méthode de quantification par étalonnage interne. Les teneurs moyennes en phtalates urinaires seront approximées par calcul de l'intervalle de confiance à 95%. Les comparaisons entre les groupes formés grâce aux questionnaires sur les habitudes de vie seront effectuées par approche paramétrique (test t de Student, ANOVA,  $P < 0,05$ ) après validation des conditions de normalité (test de Shapiro-Wilk) et d'homoscédasticité (test de Levene). Dans le cas où les conditions de normalité ne seraient pas respectées, l'étude sera réalisée en non-paramétrique grâce au test de Ude Mnn Whitney et au test de Kruskal-Wallis ( $p < 0,05$ ).

Enfin, des corrélations entre les niveaux d'imprégnation en phtalates et les différents paramètres mesurés seront réalisées.

Toutes les analyses seront réalisées sous la responsabilité de Mr Yann LANDKOCZ, avec le logiciel SPSS 20.0 (IBM France) et Prism 7.05 (GraphPAd Software, USA) à l'ULCO.

## **5. Résultats attendus :**

Il est prévu d'inclure dans cette étude 200 volontaires sur la commune de Grande-Synthe.

Les tests seront effectués au risque de première espèce 5% ( $p < 0,05$ ).

S'il s'avérait qu'une donnée soit considérée comme non valide, le participant serait retiré de l'étude.

Une donnée pourrait être considérée comme non valide si :

- Le conditionnement de l'échantillon n'avait pas permis sa conservation (casse, fuite, insuffisance de volume urinaire, erreur lors de sa manipulation)
- Erreur d'étiquetage.

## **6. Communication des résultats :**

Les résultats seront rendus à l'issue de l'étude de manière collective. Aucun participant

ne recevra de résultat individuel.

## **I. Aspects réglementaires et éthiques :**

### **1. Responsables de l'étude :**

- Promoteur :

L'Espace santé du littoral est garant des démarches éthiques du projet.

- Investigateur principal :

Landkocz Yann, toxicologue à l'Université du Littoral-Côte d'Opale de Dunkerque

- Investigateurs secondaires :

Elise Vanandrueel, coordinatrice à l'ESL

Professeur Ledoux Frédéric, UCEIV EA4492

Moffelein Audrey, interne de médecine générale Université Lille Droit et santé.

### **2. Cahier d'observation :**

Tout évènement indésirable grave (EIG) observé lors de l'étude sera retranscrit dans le cahier d'observation.

Il s'agira d'un cahier d'observation papier.

Les investigateurs notifieront dans les 24h au promoteur les évènements indésirables survenus. Il y sera précisé la date de survenue, une description, la durée, le mode de résolution, l'étiologie, les décisions prises. Le promoteur déclarera à l'ANSM et au CPP les effets indésirables dans un délai de 15 jours.

Les cahiers d'observation seront conservés pendant 15 ans par l'investigateur.

### **3. Archivage de documents :**

Tous les documents relatifs à l'étude seront conservés pendant 15 ans après clôture de l'étude par chaque investigateur.

Les cahiers d'observation originaux contenant les données manuscrites seront transmis

au promoteur. Les documents suivants seront archivés par le promoteur pendant une durée de 15 ans à dater de la fin de l'étude :

- Version finale du protocole
- Cahiers d'observation originaux
- Formulaires d'avis des autorités compétentes
- Courriers échangés entre le promoteur et l'investigateur
- Les curriculum vitae des investigateurs.

Tous ces documents seront archivés par le promoteur dans une pièce réservée à cet effet dont l'accès est contrôlé par la personne responsable de l'archivage.

#### **4. Confidentialité des données :**

Le traitement des données sera réalisé dans les conditions définies par la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (CNIL). Les données recueillies au cours de l'étude seront rendues anonymes grâce au codage décrit ci-dessus. Seules les personnes directement impliquées dans l'études seront habilitées à intervenir sur ces fichiers.

#### **5. Accord du CPP (comité de protection des personnes) :**

La version 0.0.1 du 09/05/19 du protocole a été envoyée au CPP le 16 avril 2019 sous le numéro de dossier 19.04.16.59918, numéro national 2019-A01106-51.

Le CPP a émis un premier avis le 5 juin 2019 (annexe 8).

Il demandait :

- De réaliser un questionnaire spécifique pour les enfants (annexe 10) afin que les questions soient pertinentes pour leur âge ;
- De justifier l'inclusion de patients ayant un traitement médical. Le comité scientifique a répondu que la prise d'un traitement n'interférait pas dans le déroulement de l'étude. Seuls 4 médicaments ont été signalés par l'ANSM comme contenant des phtalates (43) et ceux-ci devraient avoir une interférence mineure dans le déroulement de cette étude



car sont spécialisés ;

- De modifier l'investigateur principal qui sera le Dr Landkocz.

La version 0.0.2 du 14/06/19, contenant ses modifications, a été rendue au CPP et a été validée le 3 juillet 2019 (annexe 11).

## **6. Déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Information et des Libertés) :**

Une fois l'accord du CPP reçu, le protocole complet sera déclaré à la CNIL. Un registre RGPD sera réalisé.

## **7. Lettre d'information et consentement écrit du patient :**

Une information complète et loyale sera fournie en termes compréhensibles aux participants répondants aux critères d'inclusion. Une lettre d'information (annexe 3) sera remise au participant ou à son représentant légal. Cette lettre précise les objectifs, les méthodes, la durée de participation, les risques encourus. Elle rappelle que le participant peut refuser, à tout moment et sans préjudice personnel, et retirer son consentement jusqu'à parution des résultats. L'investigateur ou son représentant répondra à toute question du participant au sujet de l'étude.

Un formulaire de consentement éclairé (annexe 4 et 5) sera rédigé pour recueillir l'accord écrit du participant ou de son représentant légal pour les mineurs.

## **8. Assurance :**

Le promoteur a contracté une police d'assurance auprès de la compagnie GROUPAMA sous la référence n°163863730001 couvrant les participants de cette étude conformément à l'article L-1121-10 du Code de la santé publique aux risques encourus par les sujets pendant la durée de l'étude. Cette assurance couvre tous les intervenants de la recherche.

## **9. Comité de surveillance :**

Aucun comité de surveillance n'a été mis en place dans la mesure où aucun traitement n'est administré au patient et qu'aucun suivi n'est nécessaire à l'issue du recueil des données.

## **J. Calcul des coûts :**

Un devis a été établi par l'ULCO et remis à la Mairie de Grande-Synthe, celui-ci concerne

la participation aux frais de recherche et n'inclus pas l'ensemble des coûts de l'étude (annexe 7). En effet, le laboratoire appartenant à l'ULCO, l'ULCO participe aux frais de recherche en tant que tutelle. De plus, certains participants au comité scientifique sont rémunérés car embauchés par l'ESL et l'ULCO, leur salaire n'a pas été pris en compte dans le calcul des coûts.

#### **IV- Discussion :**

Cette étude a permis la construction d'un protocole valide scientifiquement permettant de mesurer l'imprégnation en phtalates des habitants de la ville de Grande-Synthe par prélèvement urinaire.

##### **A. Forces de l'étude :**

Le protocole de l'étude a été rédigé selon les critères du protocole SPIRIT qui ont été respectés tout au long de sa rédaction (annexe 8).

Lors des réunions du comité scientifique a été débattu le choix de la matrice à prélever. Un prélèvement capillaire permettait d'avoir un profil d'exposition aux phtalates plus ancien qu'un prélèvement urinaire. De plus, un prélèvement capillaire permettait d'avoir une moyenne d'imprégnation alors que les prélèvements urinaires témoignent d'une imprégnation récente du fait de leur métabolisme rapide. Un prélèvement urinaire a toutefois été jugé moins invasif qu'un prélèvement capillaire (44). De plus, les études internationales se basent principalement sur des échantillons urinaires (32) (33) (45) (31) (30). Afin de pouvoir être comparable, les échantillons urinaires ont été retenus.

Les techniques d'analyse par chromatographie gazeuse couplée en spectrophotométrie de masse en tandem et chromatographie liquide couplée à un détecteur de temps de vol ont été choisies car permettent une quantification précise. Elles permettent la détection des composés présents à de faibles niveaux de concentration dans les matrices (46) (47). De plus, ces deux appareils d'analyses étaient disponibles au laboratoire de l'Université du littoral côte d'opale.

Il a été choisi d'inclure les participants à partir de l'âge de 3 ans afin que la continence soit acquise, le but étant d'être le moins invasif possible dans le recueil urinaire.

Les contenants habituels de laboratoire sont composés de plastique. De ce fait, il a été choisi d'utiliser pour le recueil des urines des contenants en verre afin d'éviter tout risque de contamination. Par ailleurs, l'exclusion des patients porteurs de prothèses urinaires avait ce même but.

Lors d'une précédente campagne d'information menée par Grande-Synthe sur le sujet des perturbateurs endocriniens, le service communication de la ville avait réalisé une campagne de recrutement dont les méthodes avaient permis un recrutement homogène sur le territoire.

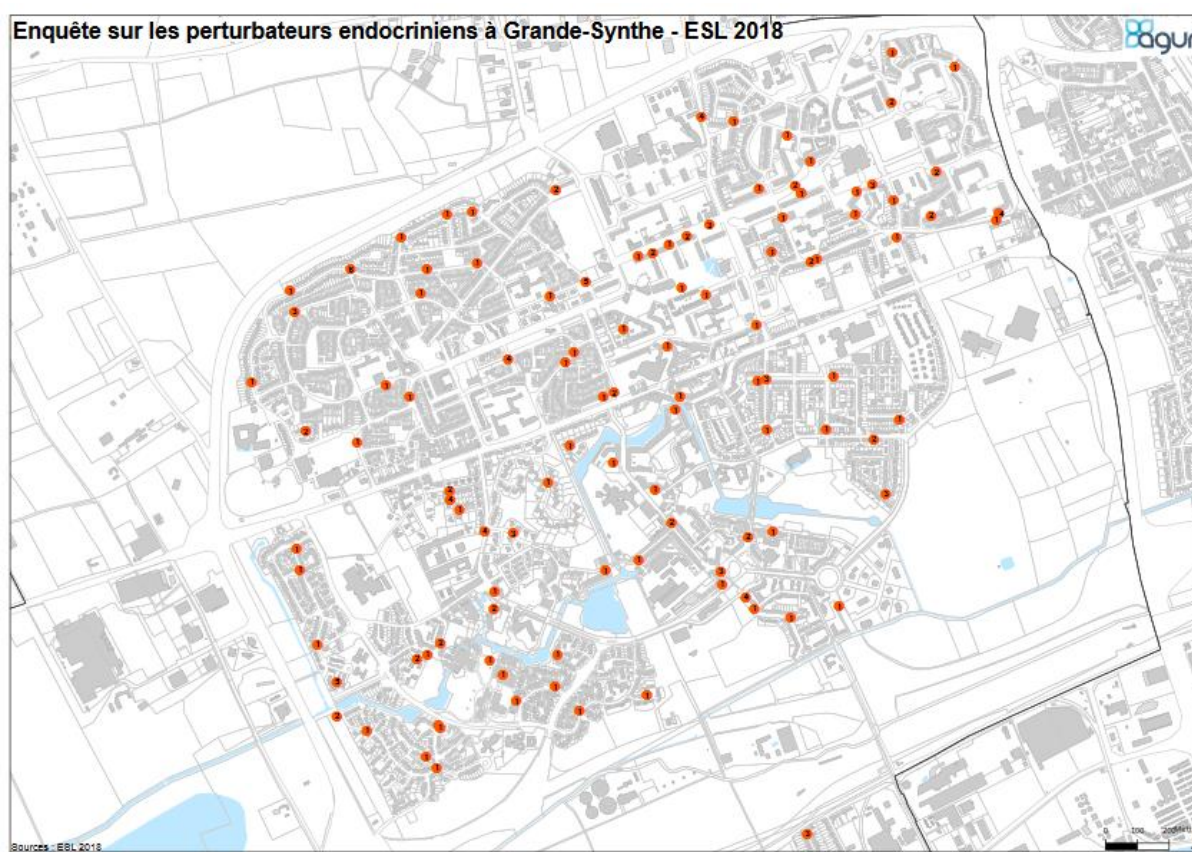


Figure 3 : population recrutée lors d'une précédente étude réalisée par la ville de Grande-Synthe.

De ce fait, il a été choisi de procéder aux mêmes méthodes d'information de la population pour le recrutement des participants pour cette étude.

### **B. Limites de l'étude :**

Certains participants du comité scientifique appartiennent au conseil municipal de Grande-Synthe. La mairie de Grande-Synthe participant au financement de l'étude, il pourrait y avoir

conflit d'intérêt.

Il n'a pas été possible de calculer le nombre de sujets nécessaire car actuellement, il n'existe pas de valeur de référence d'exposition aux phtalates dans la population générale. Le nombre de sujets recrutés dans des études similaires a donc été utilisé.

Le recrutement des participants se faisant sur la base du volontariat pourrait constituer un biais de sélection. En effet, les personnes se sentant concernées pourraient avoir des caractéristiques différentes des personnes ayant choisies de ne pas y participer. Par exemple, les volontaires pourraient avoir reçu une information sur les phtalates et seraient moins exposés s'ils appliquent certaines recommandations.

Le questionnaire sur les habitudes de vie (annexe 9 et 10) est uniquement déclaratif. Un éventuel biais de mémorisation pourrait intervenir lors de son administration. Le questionnaire enfant sera administré jusque 18 ans, or, certaines pratiques cosmétiques attribuées aux adultes peuvent exister chez les adolescents. Il a été discuté d'administrer le questionnaire enfant jusque l'âge de 12 ans (entrée au collège) puis le questionnaire adulte à partir de 12 ans. Cet avis pourra être discuté avec le CPP.

Un biais de confusion pourrait intervenir dans le cadre de particularités locales. L'étude se déroule dans la région dunkerquoise où les festivités du carnaval de Dunkerque sont largement suivies par la population. Au cours de ses festivités, la population a pour coutume de se maquiller. Le maquillage peut contenir certains phtalates. Les participants recrutés pourraient avoir été plus exposés à cette période aux phtalates qu'à une autre période.

Un biais de confusion pourrait intervenir si certains participants prenaient de manière régulière les traitements reconnus par l'ANSM comme contenant des phtalates.

**Version 0.0.2 du 14/06/19.**

## **V- Annexes :**

### **A. Annexe 1 : Liste des participants au comité scientifique :**

Mr BERTHE Pascal, ville de Grande-Synthe, service relations presse et publiques

Mme BONIN Monique, adjointe du Maire de Dunkerque déléguée à la politique locale de santé  
Dunkerque

Mme DEROO Brigitte, directrice de l'espace santé du littoral

Mme HUTRERER Isabel, ville de Grande-Synthe

Mr LANDKOCZ Yann, toxicologue statisticien à l'université du littoral

Mme LELIEUR Evelyne, membre du réseau environnement santé Hauts de France

Mme LEVIN Valérie, directrice de la communication de la ville de Grande-Synthe

Dr LOUYOT Judith, médecin généraliste, membre de générations futures

Mme MEGRET Chloé, animatrice environnement

Mme MOFFELEIN Audrey, interne de médecine générale

Mme VANANDRUEL Elise, coordinatrice de l'espace santé du littoral

Dr VERLET Erick, endocrinologue, ancien chef du service d'endocrinologie du centre hospitalier  
de Dunkerque

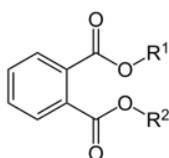
Dr WEIL Jacques, pédiatre au centre hospitalier régional universitaire de Lille.

## B. Annexe 2 : Présentation faite au comité scientifique : phtalates, toxicologie et risque sanitaire :

# PHTALATES

## Définition d'un phtalate

- Produit chimique dérivant de l'acide phtalique sous forme de sels ou d'ester



Les ramification R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> peuvent être identiques ou différentes  
R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> permettent de définir le nom du phtalate

- Utilisé majoritairement dans les PVC, sans être chimiquement lié pour donner sa souplesse (PVC semi-rigide et souple)
- Peut représenter 50% en masse du PVC pour les plastiques les plus souples

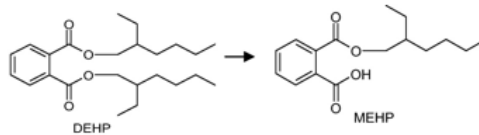
## Utilisation et classification réglementaire

- ▶ Utilisés depuis les années 1950
- ▶ Majoritairement retrouvés dans les PVC mais aussi dans les cosmétiques, les dispositifs médicaux, ...
- ▶ Production mondiale estimée à 3 millions de tonnes par an
  - ▶ dont 100 000 tonnes pour la France.
- ▶ Nombreux congénères classés CMR (Cancérogène, Mutagène ou Reprotoxique)
  - ▶ H360FD : Peut nuire à la fertilité. Peut nuire au développement
- ▶ Classé SVHC : substance extrêmement préoccupante par l'Union Européenne
- ▶ POP → Polluant Organique Persistant selon la définition de la convention de Stockholm
- ▶ Classé H400 : très toxique pour les organismes aquatiques



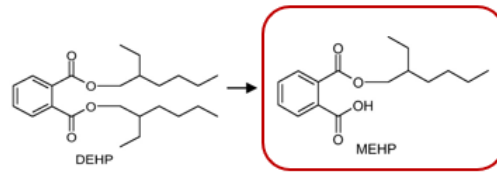
## Métabolisation des phtalates

- ▶ Les DI-phtalates sont métabolisés en MONO-phtalate
- ▶ Exemple du Di-(EthylHexyl)Phtalate (DEHP) → Mono-(EthylHexyl)Phtalate (MEHP)



## Métabolisation des phtalates

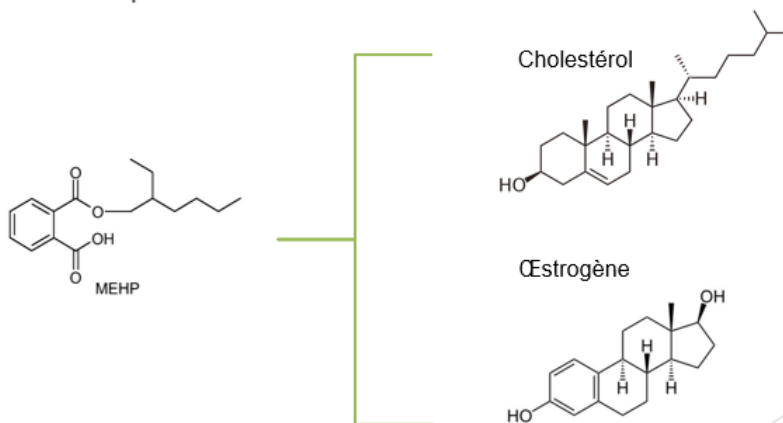
- ▶ Les DI-phtalates sont métabolisés en MONO-phtalate
- ▶ Exemple du Di-(EthylHexyl)Phtalate (DEHP) → Mono-(EthylHexyl)Phtalate (MEHP)



Forme toxique et Perturbateur Endocrinien

## Mécanisme d'action des phtalates

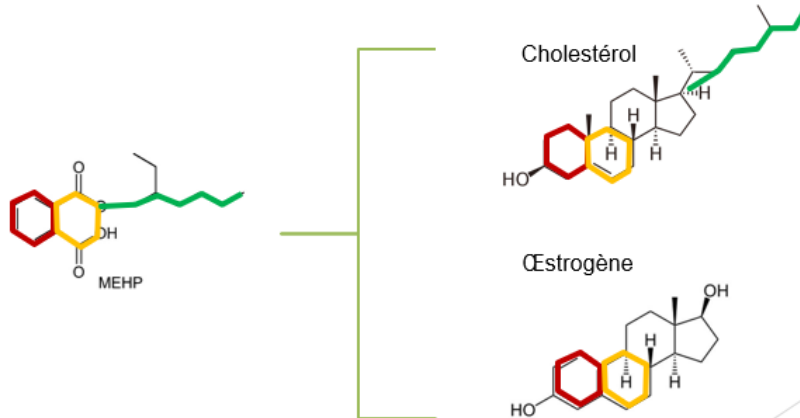
- ▶ Effet « perturbateur endocrinien »





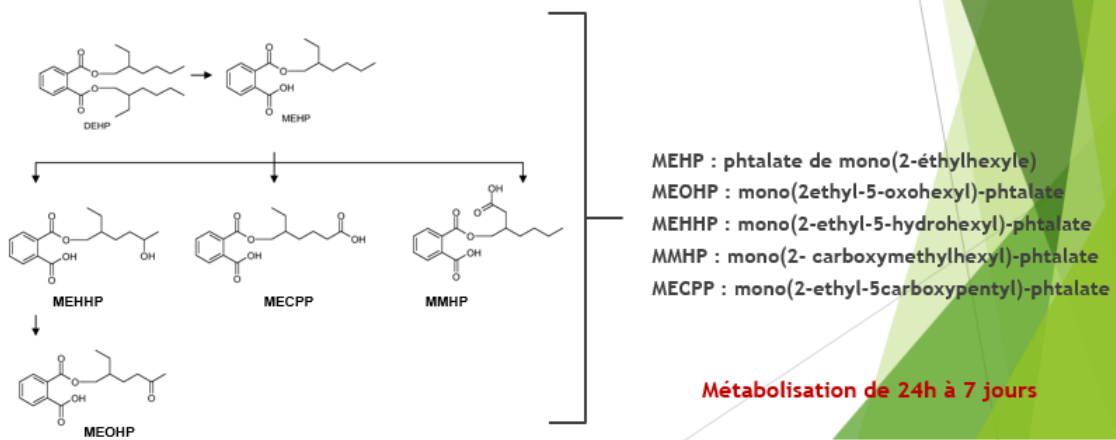
## Mécanisme d'action des phtalates

- Effet « perturbateur endocrinien »



## Métabolisation des phtalates

- Les DI-phtalates sont métabolisés en MONO-phtalate
- Exemple du Di-(EthylHexyl)Phtalate (DEHP) → Mono-(EthylHexyl)Phtalate (MEHP)



## Métabolisation des phtalates

- ▶ Les DI-phtalates sont métabolisés en MONO-phtalate
- ▶ Métabolites finaux
  - ▶ acide phtalique (non-spécifique)
  - ▶ alcool → acide → CO<sub>2</sub> (dépend des groupement R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup>)
- ▶ Excrétion urinaire sous forme libre ou glucuro-conjuguée
  - ▶ 80 % chez l'homme
  - ▶ Glucuro-conjugaison fonctionnelle à partir du 3<sup>ème</sup> mois

## Mode de contamination

- ▶ Voie orale : ingestion +++  
(favorisée par le comportement main-bouche des jeunes enfants)
- ▶ Voie cutanée : exposition des muqueuses
- ▶ Voie respiratoire : inhalation
- ▶ Voie parentérale
- ▶ Voie transplacentaire

## Effets potentiels :

### ► Appareil reproducteur mâle : effet anti-androgénique

Effets retrouvés dans les études sur le rats, non démontrés chez l'homme, non démontrés dans les études sur les xéno greffes

- ↵ Diminution distance anogénitale à la naissance
- ↵ Hypospadias
- ↵ Cryptorchidie
- ↵ Diminution de la longueur du pénis
- ↵ Diminution du poids de la prostate
- ↵ Altération des paramètres du sperme, augmentation de la fragmentation de l'ADN des gamètes
- ↵ Modification des taux de testostérone et de LH
- ↵ Agrégation des cellules de Leydig, diminution de la prolifération des cellules de Sertoli, gonocytes multinucléés

### ► Appareil reproducteur féminin: Effet retrouvés chez le rats, non retrouvés chez la femme

- ↵ Modification de l'âge de la puberté
- ↵ Augmentation du poids des ovaires et de l'utérus
- ↵ Augmentation du taux d'oestrogènes
- ↵ Diminution du poids da naissance
- ↵ Accouchement prématuré

### ► Toxicité d'organe :

- ↵ Hépatomégalie
- ↵ néphropathies

### ► Fonction thyroïdienne : manque de données

Dysthyroïdies, diminution synthèse de T3 et T4

▶ **Développement :**

↪ Retard moteur, trouble du comportement, troubles auditifs

▶ **Pulmonaires :**

↪ Allergie, asthme

▶ **Métabolisme / obésité :**

- activateur de la lipogenèse

↪ Augmente le stress oxydatif, interfère avec les récepteurs de l'insuline, augmente l'insulinorésistance

▶ **Cancérogène :** augmentation des cancers hormonodépendants, du seins et testicules.

▶ **Effet cocktail :**

↪ Exposition multivoies

↪ Exposition multi-phtalates

↪ Exposition multi-composés

↪ ...

## Population à risque

▶ **Femme enceinte - fœtus:**

Organes en développement

▶ **Nourrisson - enfant :**

Mains- sol

Portage à la bouche

▶ **Homme :**

Activité anti-androgénique

▶ **Travailleurs**

Synthèse chimique des phtalates

Usines utilisant des phtalates

## Phtalates et leurs métabolites retrouvés dans les études :

- ▶ ELFE (France)
- ▶ Gers IV (Allemagne)
- ▶ DEMOCOPHES (17 pays européens)
- ▶ NAHNES (USA)
- ▶ FLEHS (Belgique)
- ▶ FANTOM (République Tchèque)
- ▶ ECHA (european chemical agency)

## DEHP : phtalate de bis-(2-éthylhexyle)

production européenne en 2007 : 341 000 tonnes

**Interdit dans les jouets et matériel de puériculture**  
**Reconnu SVHC toxique pour la reproduction et PE**

Secteur d'utilisation	Utilisation quotidienne
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peinture, vernis, encre, laques, colles</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• papier</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antimousse</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bâtiment et construction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bâti de fenêtre</li> <li>• Canalisation</li> <li>• Goulotte électrique</li> <li>• Revêtement de sol, mural, toiture</li> <li>• Pâte d'isolation</li> <li>• Robinetterie</li> <li>• Fils de tension</li> <li>• Grillage et panneaux rigides</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Automobile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étanchéité</li> <li>• Cuir synthétique</li> <li>• Bas de caisse</li> <li>• Cendrier</li> <li>• Tapis de voiture</li> </ul>

## DEHP : phtalate de bis-(2-éthylhexyle)

Secteur d'utilisation	Utilisation quotidienne
<ul style="list-style-type: none"><li>• emballages</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alimentaires</li><li>• Hors alimentaires</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Matériel médical</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Poche de sang</li><li>• Matériel de dialyse</li><li>• Respirateur artificiel</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• textile</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ameublement : literie</li><li>• Imperméables</li><li>• Chaussures</li><li>• Gants plastiques</li><li>• tapis</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Jouets, loisir</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Palmes, masque de plongée</li><li>• Zodiac, matelas pneumatique</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Électrique et électronique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fils et câbles</li><li>• Adaptateurs, souris, claviers, casques, lecteurs MP3</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• cosmétique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kits de manucure</li><li>• Mélange parfumant</li></ul>

## DEHP : phtalate de bis-(2-éthylhexyle)

Secteur d'utilisation	Utilisation quotidienne
<ul style="list-style-type: none"><li>• autres</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Outillage</li><li>• Fourniture scolaires : classeurs, trousse, poches</li><li>• Pochettes pour ordinateur</li><li>• Parapluie</li><li>• Portables et tablettes</li><li>• Balances</li><li>• Mobilier de jardin</li><li>• Machine à coudre</li><li>• Films photographique</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Matières colorantes</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Produits phytosanitaires</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Produits ménagers</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• détergent</li></ul>

## DEHP : toxicocinétique

► Absorption :

- ↗ voie orale
- ↗ voie cutanée (moindre)
- ↗ Inhalation

Pas d'accumulation dans les tissus

► Excrétion : urinaire et fécale en majorité en 24h (80%)

► Métabolites :

- ↗ MEHP : phtalate de mono(2-éthylhexyle)
- ↗ MEOHP : mono(2ethyl-5-oxohexyl)-phtalate
- ↗ MEHHP : mono(2-ethyl-5-hydrohexyl)-phtalate
- ↗ MOMHP : mono(2- carboxymethylhexyl)-phtalate
- ↗ MECPP : mono(2-ethyl-5carbixypentyl)-phtalate

## DEHP : toxicocinétique

- Phtalate le plus étudié
- Valeur toxique de référence disponible

phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) n°CAS : 117-81-7			
Effet critique	Dose critique*	UF	VTR
Anomalies développementales des organes reproducteurs mâles Etude multi générationnelle Wolfe and Layton (2003)	LOAEL = 14 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> NOAEL = 5 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>	100  UF <sub>A</sub> 10 UF <sub>H</sub> 10	0,05 mg.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>

## DIBP : phtalate de Diisobutyle

Interdit dans les cosmétiques  
reconnu SHVC  
toxique pour la reproduction et PE

Secteur d'utilisation	Utilisation quotidienne
<ul style="list-style-type: none"> <li>Industrie des matières plastiques</li> <li>Produits de consommation courante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alimentaire : Boîtes pour four micro-ondes, bec des tasses enfants, vaisselles jetable, bouteille d'eau</li> <li>fournitures scolaires</li> <li>poignets de vélo</li> <li>Casques audio</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bâtiment : mastics, revêtements anti-dérapant, résine époxyde, colles, peintures, vernis</li> <li>Alimentaires : encres d'impression pour emballages alimentaires</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Industrie du papier et cartonnage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encre d'impression à destinée des emballages alimentaires</li> <li>Papier, carton</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bâtiment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Revêtement de sol, muraux</li> <li>antidérapant</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Textile</li> </ul>	Boutons, fermetures, étiquettes, paillettes, décors extérieurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>Colles, mastics</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Électrique, électrotechnique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cordon d'alimentation</li> <li>Câbles électriques</li> </ul>

## DIBP : phtalate de Diisobutyle

Secteur d'utilisation	Utilisation quotidienne
<ul style="list-style-type: none"> <li>Automobile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Câbles</li> <li>tapis de sols</li> <li>volant</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Peinture, vernis, lasures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produits de protection du bois</li> <li>Cire polish</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Caoutchouc</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cosmétique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>parfum</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Divers</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adoucissant</li> <li>Décoration</li> <li>Fluides pour embaumement- taxidermie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Biocide, phytosanitaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pesticide pour animaux</li> <li>Désinfectant</li> <li>Produits d'hygiène vétérinaire</li> </ul>



## DIBP : toxicocinétique

► Absorption :

↪ Voie cutanée : importante

► Élimination : urines et selles

Pas d'accumulation significative dans les organes.

► Métabolites :

↪ MIBP : mono-isobutylphtalate

↪ OH-MIBP : 3OH-mono-méthylpropyl phtalate.

## BBP : phtalate de benzyle et butyle

**Interdit dans cosmétiques et articles de puériculture et jouets**  
**Substance SVHC**  
**Reconnu toxique pour la reproduction et PE**

Secteur d'utilisation	Utilisation quotidienne
Bâtiment et construction	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revêtement de sols et mur</li> <li>• Adhésifs pour le bois et matériaux de construction</li> <li>• Enduits d'étanchéité et mastics : Double vitrage, isolation cadre de fenêtre</li> <li>• Peintures, encres et laques pour la construction et le bois</li> <li>• PVC rigide et caoutchouc : réservoirs et canalisations, revêtements et bacs</li> </ul>
Textile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tissus enduits pour l'ameublement</li> <li>• Industrie du cuir : enduit le cuir dans le secteur bagagerie et accessoire</li> <li>• Peinture d'impression textile</li> </ul>
• Automobile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tuyau de distribution</li> <li>• Peinture, encre et laques</li> <li>• adhésifs</li> </ul>
• Emballage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Films d'emballage alimentaires</li> <li>• adhésifs</li> </ul>
• Jouets	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présents en tant qu'impureté</li> </ul>
• Papier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adhésifs</li> <li>• Encres d'impression</li> </ul>

## BBP : toxicocinétique

### ► Absorption :

- ↖ Orale : rapide, avec un phénomène de saturation apparaissant aux fortes doses ;
- ↖ Cutanée : limitée
- ↖
- ↖ Pas d'accumulation dans les tissus

### ► Excrétion : dans les urines et les fèces, sous forme de métabolites en 24h



### ► Métabolites :

- ↖ phtalate de monobutyle : MBuP ou MnBP majoritairement
- ↖ Alcool benzylique
- ↖ Acide hippurique
- ↖ phtalate de monobenzyle : MBeP ou MBzP
- ↖ Acide phtalique
- ↖ N-butanol

## DINP : phtalate de di-isononyle

Interdit dans les jouets et articles de puériculture

Utilisation de 107 000 tonnes par an en Europe occidentale (95% dans PVC)

Secteur d'utilisation	Utilisation quotidienne
• Médical	• gants jetables
• Automobile	chassis
• Bâtiment et construction •	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revêtement étanche, revêtement de sol et mural</li> <li>• Films, feuilles produits revêtus</li> <li>• Planchers</li> <li>• Toitures</li> <li>• Tuyaux</li> <li>• Colles et adhésifs</li> <li>• Peinture laques, encres, mastics</li> </ul>
• Jouet	
• Textile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuir synthétique</li> <li>• Chaussure</li> <li>• Tissus ameublement, induits, rideaux de douche</li> <li>• Tapis synthétique</li> <li>• habillement</li> </ul>

## DINP : phtalate de di-isononyle

Secteur d'utilisation	Utilisation quotidienne
• Emballage	• Alimentaires : barquettes transparents, emballage individuel
• Pneumatiques	• Loisirs : articles gonflables
• Autres	• Tapis de sport • Meubles • Bagages • tuyaux flexibles • Caoutchouc • Pétrochimie : lubrifiants
• Électrique et électronique	Fils et câbles

## DINP : toxicocinétique

### ► Absorption :

- ↯ Voie orale : rapidement absorbé, métabolisé et distribué dans l'organisme, principalement dans le foie, les reins et le sang.
- ↯ Cutanée : faible

### ► Excrétion : urines et selles, sans accumulation dans les tissus après 72 heures.

### ► Métabolites :

- ↯ phtalate de mono-isononyle : MINP
- ↯ phtalate de mono-oxo-isononyle : MOINP majeurs
- ↯ phtalate de mono-carboxy-isoocyle : MCIOP majeur
- ↯ phtalate de mono-hydroxy-isononyle : MHINP majeur

## DBP : di-n-butyl-phtalate

Interdit dans les jouets et articles de puéricultures  
Interdit dans les cosmétiques  
Reconnu SHVC toxique pour la reproduction et PE

1% de la production totale de phtalate en Europe de l'ouest s'élevant à 1 million de tonne par an.

Secteur d'utilisation	Utilisation quotidienne
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bâtiment et construction</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Colles et connexes</li><li>• Colorants</li><li>• Revêtements de sol</li><li>• Mastics, agents d'étanchéité, joints, mousse expansive</li><li>• Résine époxy</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Caoutchouc et matières plastiques</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Métallurgie et mécanique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Manches de manivelles, valves, membranes, foreuse</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cosmétique autrefois</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Parfumerie, émoullients pour la peau</li><li>• Vernis à ongle, durciseur</li><li>• Laques pour cheveux</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Peinture, vernis, encres</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Impression en relief</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Entretien</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nettoyant ménager</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• textile</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Habillement, accessoires, chaussures, antimousse</li></ul>

## DBP : di-n-butyl-phtalate

Secteur d'utilisation	Utilisation quotidienne
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ameublement</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Meubles d'intérieur</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Automobile</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bas de caisse</li><li>• Anticorrosion</li><li>• colles</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• tuyaux</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• arrosage</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• emballage</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alimentaire (cellophane)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Loisirs jouets</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Surtout par contamination de l'emballage pour les jouets</li><li>• Skis, planche à voile, raquettes, cannes à pêche, instruments de musique (résine époxy renforcée par fibre de verre)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• pesticide</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Animaux, végétaux</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• autres</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Filtres de cigarettes</li><li>• Mélange d'arôme</li><li>• Matériaux inhibiteur de corrosion</li><li>• Fibres de verres</li></ul>

## DBP : toxicocinétique

▶ Absorption :

- ↯ voie orale majoritaire
- ↯ cutanée

▶ Excrétion : urinaire majoritairement dans les 48h

↯

▶ Métabolites :

- ↯ phtalate de monobutyle : MBP ,le principal
- ↯ mono-n-butyl-phtalate : MnBP secondaire
- ↯ mono-3-carboxypropyl-phtalate : MCPP secondaire
- ↯ mono-3-hydroxy-n-butyl-phtalate : MHBP secondaire

## DEP : diethyl-phtalate toxicocinétique

▶ absorption :

- digestive principalement
- Cutanée

▶ élimination :

- Urinaire dans les 24h
- 

▶ Métabolites :

- MEP : phtalate de monoéthyle
-

1. Connaissances relatives à la réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des phtalates. Tome 1. Mars 2015. ANSES. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-104.pdf>
2. Connaissances relatives aux données de contamination et aux expositions par des composés de la famille des phtalates. Tome 2. Mars 2015. ANSES. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-105.pdf>
3. Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des phtalates (tome 3) ANSES mars 2015 saisine 2009sa0331.pdf. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf>
4. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol.* juill 2015;40(1):241-58.
5. Skinner MK. Endocrine disruptor induction of epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Mol Cell Endocrinol.* déc 2014;398(1-2):4-12.
6. études épidémiologiques INSERM effets des phtalates.pdf. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=46>
7. Feron M. Exposition aux perturbateurs endocriniens et conseils à l'officine. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-7821>
8. Robert - Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologique.pdf. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/c541f296-0ff9-4b18-8e2b-0ac3114d8f97>
9. Hartemann MP. L'EXEMPLE DES PHTALATES ET DU BISPHENOL A. 2011;174.

10. Ricard L-E. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS L'ENVIRONNEMENT DE L'EFANT ET DE L'ADOLESCENT ET LES RISQUES POUR LA SANTE L'EXEMPLE DES PHTALATES ET DU BISPHENOL A. Lorraine; 2011.
11. Amar E. Malformations et facteurs environnementaux. (French). *Malform Environ Factors Engl.* juin 2017;9(2):73.
12. Fenichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. Perturbateurs endocriniens – Reproduction et cancers hormono-dépendants. *Presse Médicale.* 1 janv 2016;45(1):63-72.
13. Multigner L, Kadhel P. Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité / Endocrine disruptors, concepts and reality. *Arch Mal Prof Environ.* 2008;(5-6):710.
14. Nassouri AS, Archambeaud F, Desailoud R. Perturbateurs endocriniens: échos des congrès d'Endocrinologie 2012 / Endocrine disruptors: echoes of congress of Endocrinology in 2012. *MUST Endocrinol -2012.* 2012;
15. Monneret C. What is an endocrine disruptor? *C R Biol.* sept 2017;340(9-10):403-5.
16. Rouiller-Fabre V, Muczynski V, Lécureuil C, Livera G, Moison D, Frydman R, et al. Toxicologie: Polluants environnementaux et troubles de la reproduction masculine : les phtalates au cœur du débat. *Environ Pollut Male Fert Case Phtalates Engl.* 1 janv 2011;46:75-81.
17. (PDF) The Flemish Environment and Health Study (FLEHS) Second Survey (2007/2011): Establishing Reference Values for Biomarkers of Exposure in The Flemish Population. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/278739708\\_The\\_Flemish\\_Environment\\_and\\_Health\\_Study\\_FLEHS\\_Second\\_Survey\\_20072011\\_Establishing\\_Reference\\_Values\\_for\\_Biomarkers\\_of\\_Exposure\\_in\\_The\\_Flemish\\_Population](https://www.researchgate.net/publication/278739708_The_Flemish_Environment_and_Health_Study_FLEHS_Second_Survey_20072011_Establishing_Reference_Values_for_Biomarkers_of_Exposure_in_The_Flemish_Population)
18. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol.* juill 2015;40(1):241-58.

19. ANSES élaboration d'une VTR par voie orale basée sur les effets reprotoxiques du DIBP juillet 2017. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2015SA0133Ra.pdf>
20. Harley KG, Berger K, Rauch S, Kogut K, Claus Henn B, Calafat AM, et al. Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity. *Pediatr Res.* sept 2017;82(3):405-15.
21. COPHES. Disponible sur: <http://www.eu-hbm.info/cophes>
22. DEMOCOPHES — COPHES. Disponible sur: <http://www.eu-hbm.info/democophes>
23. Évaluation des substances - plan d'action continu communautaire - ECHA. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table>
24. élaboration de valeurs de références d'exposition à partir de données de biosurveillance, santé publique france, décembre 2017. Disponible sur: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=11034](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=11034)
25. Dong R, Zhou T, Chen J, Zhang M, Zhang H, Wu M, et al. Gender- and Age-Specific Relationships Between Phthalate Exposures and Obesity in Shanghai Adults. *Arch Environ Contam Toxicol.* oct 2017;73(3):431-41.
26. Frederiksen H, Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Petersen JH, et al. High urinary phthalate concentration associated with delayed pubarche in girls: Phthalate excretion and delayed pubarche. *Int J Androl.* juin 2012;35(3):216-26.
27. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011 - Tome 1 : polluants organiques / 2016 / Environnement et santé / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Environnement-et-sante/2016/Impregnation-des-femmes-enceintes-par-les-polluants-de-l-environnement-en-France-en-2011-Tome-1-polluants-organiques>

28. Romano ME, Eliot MN, Zoeller RT, Hoofnagle AN, Calafat AM, Karagas MR, et al. Maternal urinary phthalate metabolites during pregnancy and thyroid hormone concentrations in maternal and cord sera: The HOME Study. *Int J Hyg Environ Health.* mai 2018;221(4):623-31.
29. Callesen M, Bekö G, Weschler CJ, Langer S, Brive L, Clausen G, et al. Phthalate metabolites in urine and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis in preschool children. *Int J Hyg Environ Health.* juill 2014;217(6):645-52.

## C. Annexe 3 : lettre d'information des participants :



# Lettre d'information

---

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude intitulée « ETUDE DE L'IMPREGNATION EN PHTALATES D'UNE POPULATION EN ZONE URBANO-INDUSTRIELLE », et dont le but est de mesurer la teneur en différents phtalates dans les urines. Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information qui vise à répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser. Avant de donner votre réponse, vous disposez d'un délai de réflexion afin de prendre connaissance et de parapher le présent document d'une part et de nous remettre le formulaire de recueil du consentement signé d'autre part.

Vous pourrez à tout moment durant l'essai vous adresser aux investigateurs de l'étude pour leurs poser toute question complémentaire.

### OBJECTIF DE L'ETUDE

Cette étude a pour objectif de détecter quels sont les phtalates auxquels les Grand-Synthois sont exposés.

### DEROULEMENT DE L'ETUDE

Vous réaliserez un prélèvement urinaire dans un flacon en verre dépourvu de phtalates. Cet échantillon sera ensuite envoyé dans un laboratoire afin d'y analyser la teneur en phtalates. Toutes les analyses seront faites sur des prélèvements anonymisés. Le résultat de l'étude sera global par rapport à l'ensemble des échantillons récoltés.

### BENEFICES ATTENDUS

Aucun bénéfice direct n'est attendu pour vous. Néanmoins, ce projet pourrait avoir des retombées non seulement en termes de connaissances scientifiques mais aussi en termes d'amélioration des politiques de prévention des risques sanitaires.

### LEGISLATION – CONFIDENTIALITE

Vous êtes libre de décider si vous désirez participer ou non à cette étude. Vous pouvez refuser et, même si vous acceptez, vous pouvez vous retirer de l'étude, sur simple demande écrite, ou orale, à tout moment sans avoir à donner la raison de votre décision.

Les données recueillies dans le cadre de la recherche feront l'objet d'un traitement informatisé. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. A cette fin les données relatives à l'étude seront transmises au Promoteur (Espace Santé du Littoral) de la recherche, qui en assure la gestion et la responsabilité. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé. Conformément aux dispositions de la loi informatique et libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition à la transmission de vos données.

La publication des résultats de l'étude ne comportera aucun résultat individuel.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Si vous êtes d'accord pour participer à cette recherche, nous vous invitons à signer le formulaire de consentement ci-joint.

Signature :



## D. Annexe 4 : formulaire de consentement éclairé personne majeure :



### Formulaire de consentement éclairé

Je soussigné(e) ..... (*nom et prénom du sujet*)  
atteste avoir pris connaissance du document d'information et accepte de participer librement et de façon éclairée à l'étude intitulée « ETUDE DE L'IMPREGNATION EN PHTALATES D'UNE POPULATION EN ZONE URBANO-INDUSTRIELLE ».

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par le personnel de l'Espace Santé du Littoral.

J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.

J'ai bien compris que ma participation à l'étude est volontaire, que les résultats sont anonymes et qu'ils ne seront pas transmis individuellement.

Je suis libre d'accepter ou de refuser de participer.

J'accepte que les résultats de cette étude, qui seront toujours anonymes, soient diffusés à des fins scientifiques et en respectant les règles déontologiques de la communauté scientifique.

Après avoir discuté librement et obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte de plein gré de participer à cette étude. Mon consentement ne décharge pas les promoteurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Fait à Grande-Synthe, Le .....

Signatures :

Le participant

L'investigateur principal

Code : \_\_\_\_\_

E. Annexe 5 : formulaire de consentement éclairé personne mineure :



## Formulaire de consentement parental

Je soussigné (nom et prénom du représentant légal) .....  
agissant en qualité de représentant légal de l'enfant mineur  
..... atteste sur avoir reçu les informations nécessaire et  
donne mon consentement libre et éclairé à la participation de mon enfant à l'étude intitulée  
« ETUDE DE L'IMPREGNATION EN PHTALATES D'UNE POPULATION EN ZONE URBANO-  
INDUSTRIELLE ».

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par le personnel de l'Espace  
Santé du Littoral.

J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.

J'ai bien compris que cette participation à l'étude est volontaire, que les résultats sont anonymes  
et qu'ils ne seront pas transmis individuellement.

Je suis libre d'accepter ou de refuser que mon enfant participe à cette étude.

J'accepte que les résultats de cette étude, qui seront toujours anonymes, soient diffusés à des fins  
scientifiques et en respectant les règles déontologiques de la communauté scientifique.

Après avoir discuté librement et obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte de plein gré que  
mon enfant participe à cette étude. Mon consentement ne décharge pas les promoteurs de la  
recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Fait à Grande-Synthe, Le .....

Signatures :

Le représentant légal

L'investigateur principal

Code : \_\_\_\_\_

Vérification autorité parentale par : \_\_\_\_\_

## F. Annexe 6 : questionnaire sur les habitudes de vie :



« ETUDE DE L'IMPREGNATION EN PHTALATES D'UNE POPULATION EN ZONE URBANO-INDUSTRIELLE »

### Questionnaire sur les habitudes de vie

Homme

Femme

Age : .....

Etes-vous enceinte ?  oui  non

Nombre de grossesses :

Catégorie socio-professionnelle :

Etudiant  En recherche d'emploi  En activité  Retraité  au foyer

Préciser profession :

Travaillez-vous ou avez-vous travaillé dans l'industrie :

Chimique  Sidérurgique  Pétrochimique  Mine  Nucléaire

Si vous travaillez ou avez travaillé dans un de ces domaines, pendant combien de temps ? .....

Travaillez-vous ou avez-vous travaillé dans l'agriculture :

Avec traitement chimique (phytosanitaires)  Sans traitement chimique

Si, oui pendant combien de temps ? .....

Depuis quand habitez-vous Grande-Synthe ?

0-5 ans  5-10 ans  10-20 ans  20-40 ans  Plus de 40 ans

Fumez-vous ?  jamais  occasionnellement  fréquemment  quotidiennement

Consommez-vous de l'alcool ?  jamais  occasionnellement  fréquemment  quotidiennement

Etes-vous tatoué(e) ?  oui  non

Date du dernier tatouage :  < 1mois  <6mois  <1 an  plus d'1 an

Vous maquillez-vous tous les jours ?  Oui  Non

Avez-vous reçu un traitement médical par voie intra-veineuse dans les 48 dernières heures ?  oui  non

Cadre réservé

IMC : .....

Code : .....

## Cosmétiques

Dans les 48 dernières heures, avez-vous utilisé un ou plusieurs des produits suivants :

- |   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Crème mains    | <input type="checkbox"/> Crème solaire  | <input type="checkbox"/> Crème anti Age | <input type="checkbox"/> Crème hydratante |
| <input type="checkbox"/> Démaquillant   | <input type="checkbox"/> Lait corporel  | <input type="checkbox"/> Parfum         | <input type="checkbox"/> Gloss            |
| <input type="checkbox"/> Masque         | <input type="checkbox"/> Rouge à lèvres | <input type="checkbox"/> Fond de teint  | <input type="checkbox"/> Mascara          |
| <input type="checkbox"/> Mousse à raser | <input type="checkbox"/> Huiles         | <input type="checkbox"/> Savon          | <input type="checkbox"/> Bain de bouche   |
| <input type="checkbox"/> Gel douche     | <input type="checkbox"/> Shampoing      | <input type="checkbox"/> Laque          | <input type="checkbox"/> Gel              |

Avez-vous été chez le coiffeur ou chez l'esthéticienne dans les 48 dernières heures ?  oui  non

Si oui :

- Pose de Vernis à ongles ?  oui  non  
Retrait de vernis à ongles ?  oui  non  
Pose de Vernis semi-permanent ?  oui  non  
Retrait de vernis à ongles semi-permanent ?  oui  non  
Coloration ?  oui  non  
Permanente ?  oui  non

Avez-vous habituellement les cheveux colorés ?  oui  non

Utilisation fréquentes (au moins 5 fois par semaine) de lingettes corporelles ?  oui  non

Achetez-vous des produits sans parfum ?  oui  non

Vous maquillez-vous fréquemment (au moins 5 fois par semaine) ?  Oui  Non

## Habitat et habitudes de vie

Lieu de vie :  maison individuelle  appartement

Date de construction :  Avant 1980  Après 1980  Ne sais pas

Fréquence du ménage : ...../ semaine

Matelas en mousse :  oui  non  ne sais pas

Utilisation fréquentes (au moins 5 fois par semaine) de lingettes ménagères ?  oui  non

Utilisation fréquentes (au moins 5 fois par semaine) de bombes ou sprays désodorisants ?  oui  non

A la maison quel type de produits utilisez-vous ?

- Produits naturels (Vinaigre blanc, savon de Marseille, bicarbonate, ...)
- Produits labellisés bio
- Détergents (Eau de javel, produit WC, ...)

A quelle fréquence ? ...../ semaine

Dans les **12 derniers mois**, avez-vous fait ou fait réalisé les travaux suivants ?

Changements de sols ?  oui  non

Si oui :  Sols en plastique vinyle ou linoléum  Sols stratifiés  Sols en moquette collée  aucun

Revêtement muraux ?  oui  non

Si oui :  peinture murale  Papier peint  Sols en moquette collée  aucun

Utilisation de solvants, dégrappants et dégraissant ?  oui  non

Avez-vous acheté au cours des **12 derniers mois**, une voiture neuve ?  oui  non

Jardinez-vous ?  oui  non

Si oui, utilisez-vous ?  des produits phytosanitaires chimiques  des produits phytosanitaires biologiques

Utilisez-vous durant vos loisirs un des accessoires suivants :

Combinaison de plongée  combinaison planche à voile  botte en plastique

## **Alimentation**

Conservez-vous vos aliments dans du plastique ?  oui  non

Si oui :  Boîte en plastique  Films plastique alimentaire  Sac congélation

Réchauffez-vous vos aliments dans des contenants en plastiques ?  oui  non

Si oui :  chauffage au micro-onde  chauffage au bain-marie

Nous vous remercions d'avoir participé à cette étude.

## G. Annexe 7 : Devis accepté par le laboratoire :



DEVIS N°2019-05-YL du 01/05/2019

**Demandeur :** ESPACE SANTE DU LITTORAL

**Madame Brigitte DEROO**  
35, Rue de la Commune de Paris  
59 760 GRANDE SYNTHÉ

**« Analyse de la concentration urinaire en phtalates et leurs métabolites dans le cadre d'une étude pilote sur l'imprégnation de la population grand-synthoise »**

**- Descriptif de l'offre:**

- Mise en place du protocole d'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) avec le comité scientifique de l'ESL ;
- Fourniture et conditionnement des contenants pour analyse de phtalates (deplasticisation et stérilisation), marquages et suivi de traçabilité ;
- Après accord du CPP et de la CNIL, assistance à la collecte des données relatives au trait de vie (questionnaire), des paramètres de l'IMC et de l'échantillon urinaire, conditionnement pré-analytique de l'échantillon et transfert au laboratoire (stockage -80°C) ;
- Préparation de l'échantillon : extraction des phtalates libres et des composés glucuro-conjugés par extraction liquide-liquide ;
- Analyse par chromatographie gazeuse et/ou liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (GC-MS/MS ou LC-MS/MS) ;
- Traitement des données de chromatographie (analyse qualitative et/ou quantitative) par calibration interne et externe (ISO 17025) en mode « Multiple Reaction Monitoring » (MRM) ;
- Analyses statistiques descriptives, univariées et multivariées des données obtenues par analyse chromatographique et par les questionnaires sur les traits de vie.

**- Offre de prix :**

DESIGNATION	Quantité	PRIX UNITAIRE (HT)	MONTANT TOTAL (HT)
Prélèvement et analyse individuelle par GC-MS/MS ou LC-MS/MS des phtalates et métabolites sur échantillon urinaire et selon descriptif ci-après.	Jusqu'à 200	Forfaitaire 6.000,00	6.000,00
Dosage créatine urinaire (5,50 € / échantillon)	Jusqu'à 200	Forfaitaire 1.100,00	1.100,00
Analyse statistiques des données selon plan d'expérience ci-après.	1	1.000,00	1.000,00
TOTAL H.T.(€)			8.350,00
TVA 20,00 %			1.670,00
TOTAL T.T.C.(€)			10.020,00

Unité de Chimie Environnementale et Interactions sur le Vivant EA4492 - Université du Littoral Côte d'Opale  
145, avenue Maurice Schumann 59140 DUNKERQUE 03.28.23.76.19

## - Plan d'expérience

### Liste des phtalates à quantifier (rayer les mentions inutiles)

Diphtalates	Monophtalates	Métabolites
Diméthylphtalate (DMP)	Monométhylphtalate (MMP)	Mono(2-éthyl-5-oxoéthyl)phtalate (MEOHP)
Diéthylphtalate (DEP)	Monoéthylphtalate (MEP)	Mono(2-éthyl-5-hydroxyéthyl)phtalate (MEHHP)
Diisobutylphtalate (DIBP)	Monobutylphtalate (MBP)	Mono(2-éthyl-5-carboxypentyl)phtalate (MECPP)
Di-n-butylphtalate (DBP)	Monoisobutylphtalate (MiBP)	Mono(3-carboxypropyl)phtalate (MCPP)
Di-(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP)	Monoéthylhexylphtalate (MEHP)	
Dipentylphtalate (DPP)	Monobenzylphtalate (MBzP)	Substituants :
Di-n-hexylphtalate (DHP)	Monoisononylphtalates (MiNP)	Azelate
Benzyl-butyl-phtalate (BBP)		Adipate
Dicyclohexylphtalate (DCyP)		Maleate
Di-n-octylphtalate (DnOP)		Céate
Di-n-nonylphtalate (DnNP)		
Di-isononylphtalate (DiNP)		

### Plan d'analyse statistique

Analyse statistique des questionnaires : analyse descriptive avec comparaison aux données socio-économiques disponibles ;

Analyses statistiques des dosages urinaires : analyse descriptive et quantification individuelle des phtalates dans les échantillons urinaires, comparaison aux données disponibles au niveau européen et international ;  
Analyse de corrélation entre les concentrations en phtalates et les réponses au questionnaire sur les traits de vie.

### Valorisation de l'étude

Présentation des résultats détaillés au comité scientifique de l'ESL ;

Présentation vulgarisée (modalité à définir) auprès des élus et de la population de Grande-Synthe ;

Publication des travaux dans une revue scientifique à comité de lecture.

Validité de l'offre: 3 mois

Commande au nom de :  
UCEIV - Université du Littoral Côte d'Opale  
destinataire : Y. LANDKOCZ

pour validation, offre à renvoyer signé  
précédé de la mention :  
« bon pour accord »

Fait à Dunkerque, le 2 mai 2019

Yann LANDKOCZ

## H. Annexe 8 : 1<sup>er</sup> avis du comité de protection des personnes :

### COMITÉ de PROTECTION des PERSONNES EST-III

Hôpital de Brabois, Rue du Morvan - 54511 VANDŒUVRE-LES-NANCY Cedex  
Téléphone : 03 83 15 43 24 - Télécopie : 03.59.62.06.02 - Courriel : cpepest.3@chru-nancy.fr

Nancy, le mercredi 5 juin 2019

Mme Brigitte DEROO  
Espace Santé du Littoral  
18 BIS Place de l'Europe  
59760 GRANDE SYNTHÉ

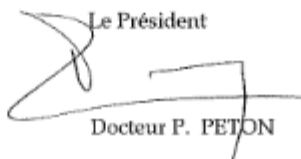
Projet de recherche enregistré  
Sous les références  
N° National: 2019-A01106-51  
N° CPP: 19.06.04  
N°: 19.04.16.59918  
N°3902

Madame,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint l'avis du Comité concernant le protocole intitulé :

« PAPOU » ETUDE DE L'IMPREGNATION EN PHTALATES D'UNE POPULATION EN ZONE URBANO-INDUSTRIELLE.

Veuillez agréer, Madame, l'assurance de ma sincère considération.

Le Président  
  
Docteur P. PETON



# COMITÉ de PROTECTION des PERSONNES EST-III

Hôpital de Brabois. Rue du Morvan - 54511 VANDŒUVRE-LES-NANCY Cedex  
Téléphone : 03 83 15 43 24 - Télécopie : 03.59.62.06.02 - Courriel : cppest.3@chru-nancy.fr

Projet de recherche enregistré  
Sous les références  
N° National: 2019-A01106-51  
N° CPP: 19.06.04  
N°: 19.04.16.59918  
N°3902

Le Comité a été saisi le 17 mai 2019 par Mme Brigitte DEROO, Directrice de l'Espace Santé du Littoral, promoteur, pour l'examen d'un protocole de catégorie 2 intitulé :

« PAPOU » ETUDE DE L'IMPREGNATION EN PHTALATES D'UNE POPULATION EN ZONE URBANO-INDUSTRIELLE.

Dont Mr le Dr Yann Landkocz - toxicologie - Université du Littoral à Dunkerque en est l'investigateur principal.

Le Comité a examiné ce protocole de catégorie 2 lors de sa séance du 4 juin 2019. Ont participé aux délibérations :

- les membres du Collège n° 1 :

Catégorie 1 : Mr Peton (Titulaire), Mme Le Dr Luporsi (Suppléante), Mr Beau (Titulaire), Mr Perrin (Titulaire), Mr Voiriot (Suppléant),

Catégorie 3 : Mr Bureau (Titulaire), Melle Raffy (Suppléante)

Catégorie 4 : Mr Pfeiffer (Titulaire),

- les membres du Collège n° 2 :

Catégorie 8 : Mr Maire (Suppléant),

Catégorie 9 : Mme Boutet (Titulaire), Mr Jost (Titulaire), Mr Gris (Suppléant).

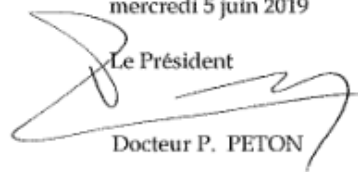
Le Comité a adopté la délibération suivante :

Il conviendrait d'établir un ou des formulaire(s) en fonction de la classe d'âge des sujets inclus.

Les modalités d'inclusion doivent être explicitées au regard de la notion de sujets sains mais avec traitement médicamenteux autorisé. Un investigateur doit avoir le titre de Médecin, ce que n'est pas Mme Brigitte Deroo, il convient donc de mentionner l'investigateur principal.

mercredi 5 juin 2019

Le Président



Docteur P. PETON

## I. Annexe 9 : questionnaire adulte corrigé :



« ETUDE DE L'IMPREGNATION EN PHTALATES D'UNE POPULATION EN ZONE URBANO-INDUSTRIELLE »

### **Questionnaire sur les habitudes de vie (ADULTE)**

Homme

Femme

Age : .....

Etes-vous enceinte ?  oui  non

Nombre de grossesses :

Catégorie socio-professionnelle :

Etudiant  En recherche d'emploi  En activité  Retraité  au foyer

Préciser profession :

Travaillez-vous ou avez-vous travaillé dans l'industrie :

Chimique  Sidérurgique  Pétrochimique  Mine  Nucléaire

Si vous travaillez ou avez travaillé dans un de ces domaines, pendant combien de temps ? .....

Travaillez-vous ou avez-vous travaillé dans l'agriculture :

Avec traitement chimique (phytosanitaires)  Sans traitement chimique

Si, oui pendant combien de temps ? .....

Depuis quand habitez-vous Grande-Synthe ?

0-5 ans  5-10 ans  10-20 ans  20-40 ans  Plus de 40 ans

Fumez-vous ?  jamais  occasionnellement  fréquemment  quotidiennement

Consommez-vous de l'alcool ?  jamais  occasionnellement  fréquemment  quotidiennement

Etes-vous tatoué(e) ?  oui  non

Date du dernier tatouage :  < 1mois  < 6mois  < 1 an  plus d'1 an

Vous maquillez-vous tous les jours ?  Oui  Non

Avez-vous reçu un traitement médical par voie intra-veineuse dans les 48 dernières heures ?  oui  non

**Cadre réservé**

IMC : .....

Code : .....

## Cosmétiques

Dans les 48 dernières heures, avez-vous utilisé un ou plusieurs des produits suivants :

- |  |   |   |   |
|--|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Crème mains       | <input type="checkbox"/> Crème solaire  | <input type="checkbox"/> Crème anti Age | <input type="checkbox"/> Crème hydratante |
| <input type="checkbox"/> Démaquillant      | <input type="checkbox"/> Lait corporel  | <input type="checkbox"/> Parfum         | <input type="checkbox"/> Gloss            |
| <input type="checkbox"/> Masque            | <input type="checkbox"/> Rouge à lèvres | <input type="checkbox"/> Fond de teint  | <input type="checkbox"/> Mascara          |
| <input type="checkbox"/> Mousse à raser    | <input type="checkbox"/> Huiles         | <input type="checkbox"/> Savon          | <input type="checkbox"/> Bain de bouche   |
| <input type="checkbox"/> Gel douche        | <input type="checkbox"/> Shampoing      | <input type="checkbox"/> Laque          | <input type="checkbox"/> Gel              |
| <input type="checkbox"/> Fard à paupière   | <input type="checkbox"/> Crayon à lèvre | <input type="checkbox"/> Kohl           | <input type="checkbox"/> Henné            |
| <input type="checkbox"/> Crème dépilatoire | <input type="checkbox"/> Cire           | <input type="checkbox"/> Bande de cire  |   |

Avez-vous été chez le coiffeur ou chez l'esthéticienne dans les 48 dernières heures ?  oui  non

Si oui :

- Pose de Vernis à ongles ?  oui  non  
Retrait de vernis à ongles ?  oui  non  
Pose de Vernis semi-permanent ?  oui  non  
Retrait de vernis à ongles semi-permanent ?  oui  non  
Coloration ?  oui  non  
Permanente ?  oui  non

Avez-vous habituellement les cheveux colorés ?  oui  non

Utilisation fréquentes (au moins 5 fois par semaine) de lingettes corporelles ?  oui  non

Achetez-vous des produits sans parfum ?  oui  non

Vous maquillez-vous fréquemment (au moins 5 fois par semaine) ?  Oui  Non

## Habitat et habitudes de vie

Lieu de vie :  maison individuelle  appartement

Date de construction :  Avant 1980  Après 1980  Ne sais pas

Fréquence du ménage : ...../ semaine

Matelas en mousse :  oui  non  ne sais pas

Utilisation fréquentes (au moins 5 fois par semaine) de lingettes ménagères ?  oui  non

Utilisation fréquentes (au moins 5 fois par semaine) de bombes ou sprays désodorisants ?  oui  non

A la maison quel type de produits utilisez-vous ?

- Produits naturels (Vinaigre blanc, savon de Marseille, bicarbonate, ...)
- Produits labellisés bio
- Détergents (Eau de javel, produit WC, ...)

A quelle fréquence ? ...../ semaine

Dans les **12 derniers mois**, avez-vous fait ou fait réalisé les travaux suivants ?

Changements de sols ?  oui  non

Si oui :  Sols en plastique vinyle ou linoléum  Sols stratifiés  Sols en moquette collée  aucun

Revêtement muraux ?  oui  non

Si oui :  peinture murale  Papier peint  aucun

Utilisation de solvants, dégriffants et dégraissant ?  oui  non

Avez-vous acheté au cours des **12 derniers mois**, une voiture neuve ?  oui  non

Jardinez-vous ?  oui  non

Si oui, utilisez-vous ?  des produits phytosanitaires chimiques  des produits phytosanitaires biologiques

Utilisez-vous durant vos loisirs un des accessoires suivants :

Combinaison de plongée  combinaison planche à voile  botte en plastique

## Alimentation

Conservez-vous vos aliments dans du plastique ?  oui  non

Si oui :  Boîte en plastique  Films plastique alimentaire  Sac congélation

Réchauffez-vous vos aliments dans des contenants en plastiques (assiette, boîte, ...) ?  oui  non

Si oui :  chauffage au micro-onde  chauffage au bain-marie

Consommez-vous de l'eau :  du robinet  en bouteille  les deux

Nous vous remercions d'avoir participé à cette étude.

## J. Annexe 10 : Questionnaire enfant :



« ETUDE DE L'IMPREGNATION EN PHTALATES D'UNE POPULATION EN ZONE URBANO-INDUSTRIELLE »

### Questionnaire sur les habitudes de vie (ENFANT)

Homme

Femme

Age : .....

Avez-vous reçu un traitement médical par voie intra-veineuse dans les 48 dernières heures ?  oui  non

**Cadre réservé**

IMC : .....

Code : .....

### Partie à remplir par le responsable légal ou sous sa supervision

Utilisation de biberon ?  oui  non

Si oui :  en verre  en plastique

Si oui :  tétine en silicone (transparente)  tétine en caoutchouc (jaune)

Utilisation de sucette (tétine) ?  oui  non

Si oui, à quelle fréquence :  occasionnellement  fréquemment  quotidiennement

### Cosmétiques

Dans **les 48 dernières heures**, avez-vous utilisé un ou plusieurs des produits suivants :

- |  |  |                                 |   |
|--|--|---------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Crème mains         | <input type="checkbox"/> Crème solaire | <input type="checkbox"/> Parfum | <input type="checkbox"/> Crème hydratante |
| <input type="checkbox"/> Gel douche          | <input type="checkbox"/> Lait corporel | <input type="checkbox"/> Savon  | <input type="checkbox"/> Henné            |
| <input type="checkbox"/> Shampoing           | <input type="checkbox"/> Laque         | <input type="checkbox"/> Huiles | <input type="checkbox"/> Gel              |
| <input type="checkbox"/> Lingette corporelle |  |                                 |   |

### Habitat et habitudes de vie

Lieu de vie :  maison individuelle  appartement

Date de construction :  Avant 1980  Après 1980  Ne sais pas

Fréquence du ménage : ...../ semaine

Matelas en mousse :  oui  non  ne sais pas

Utilisation fréquentes (au moins 5 fois par semaine) de lingettes ménagères ?  oui  non

Utilisation fréquentes (au moins 5 fois par semaine) de bombes ou sprays désodorisants ?  oui  non

A la maison quel type de produits utilisez-vous ?

- Produits naturels (Vinaigre blanc, savon de Marseille, bicarbonate, ...)
- Produits labellisés bio
- Détergents (Eau de javel, produit WC, ...)

A quelle fréquence ? ...../ semaine

Dans les **12 derniers mois**, avez-vous fait ou fait réalisé les travaux suivants ?

Changements de sols ?  oui  non

Si oui :  Sols en plastique vinyle ou linoléum  Sols stratifiés  Sols en moquette collée  aucun

Revêtement muraux ?  oui  non

Si oui :  peinture murale  Papier peint  aucun

Utilisation de solvants, dégrappants et dégraissant ?  oui  non

Avez-vous acheté au cours des **12 derniers mois**, une voiture neuve ?  oui  non

Jardinez-vous ?  oui  non

Si oui, utilisez-vous ?  des produits phytosanitaires chimiques  des produits phytosanitaires biologiques

## Alimentation

Conservez-vous vos aliments dans du plastique ?  oui  non

Si oui :  Boîte en plastique  Films plastique alimentaire  Sac congélation

Réchauffez-vous vos aliments dans des contenants en plastiques (assiette, boites, ...) ?  oui  non

Si oui :  chauffage au micro-onde  chauffage au bain-marie

Consommez-vous de l'eau :  du robinet  en bouteille  les deux

Nous vous remercions d'avoir participé à cette étude.

**K. Annexe 11 : Second avis du comité de protection des personnes :**

**COMITÉ de PROTECTION des PERSONNES EST-III**

Hôpital de Brabois. Rue du Morvan - 54511 VANDŒUVRE-LES-NANCY Cedex  
Téléphone : 03 83 15 43 24 - Télécopie : 03.59.62.06.02 - Courriel : cppest.3@chru-nancy.fr

Nancy, le mercredi 3 juillet 2019

Mme Brigitte DEROO  
Espace Santé du Littoral  
18 BIS Place de l'Europe  
59760 GRANDE SYNTHÉ

Projet de recherche enregistré  
Sous les références  
N° National: 2019-A01106-51  
N° CPP: 19.06.04  
N°: 19.04.16.59918  
N°3902

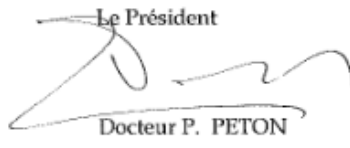
Madame,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint l'avis du Comité concernant le protocole intitulé :

**« PAPOU » ETUDE DE L'IMPREGNATION EN PHTALATES D'UNE POPULATION EN ZONE URBANO-INDUSTRIELLE.**

Veillez agréer, Madame, l'assurance de ma sincère considération.

Le Président



Docteur P. PETON

# COMITÉ de PROTECTION des PERSONNES EST-III

Hôpital de Brabois. Rue du Morvan - 54511 VANDŒUVRE-LES-NANCY Cedex

Téléphone : 03 83 15 43 24 - Télécopie : 03.59.62.06.02 - Courriel : cppest.3@chru-nancy.fr

Projet de recherche enregistré  
Sous les références  
N° National: 2019-A01106-51  
N° CPP: 19.06.04  
N°: 19.04.16.59918  
N°3902

Le Comité a été saisi le 14 juin 2019 par Mme Brigitte DEROO, Directrice de l'Espace Santé du Littoral, promoteur, pour l'examen des modifications apportées suite à une première étude le 4 juin du protocole de catégorie 2 intitulé :

« PAPOU » ETUDE DE L'IMPREGNATION EN PHTALATES D'UNE POPULATION EN ZONE URBANO-INDUSTRIELLE.

Dont Mr le Dr Yann Landkocz - toxicologie - Université du Littoral à Dunkerque en est l'investigateur principal.

Le Comité a examiné ces modifications lors de sa séance du 2 juillet 2019. Ont participé aux délibérations :

- les membres du Collège n° 1 :

Catégorie 1 : Mr Peton (Titulaire), Mme Le Dr Luporsi (Titulaire), Mr Beau (Titulaire), Mme Wirth (Suppléante), Mr Coudane (Suppléant), Mr Voiriot (Suppléant),

Catégorie 3 : Mr Bureau (Titulaire), Melle Raffy (Suppléante),

- les membres du Collège n° 2 :

Catégorie 6 : Mr Martinet (Titulaire),

Catégorie 7 : Mme Batt (Titulaire), Mr Lanfroy (Suppléant),

Catégorie 8 : Mme Deschamps (Titulaire),

Catégorie 9 : Mme Boutet (Titulaire), Mr Gris (Suppléant).

Le Comité a adopté la délibération suivante : **AVIS FAVORABLE** pour :

INF - 09/05/19 - v ESL\_001\_annexe 1 lettre d'information « papou »

PRO - 09/05/19 - v ESL\_001\_cpp « papou » signatures promoteur/investigateurs

RES - 22/05/19 - v ESL\_001\_résumé de l'étude « PAPOU »

AUT - 09/05/19 - v ESL\_001\_annexe 2 : formulaire de consentement parental pour mineurs

AUT - 09/05/19 - v ESL\_001\_annexe 2 : formulaire de consentement éclairé

CVI - 09/05/19 - v ESL\_001\_annexe 4 : CV investigateurs

QUE - 09/05/19 - v ESL\_001\_annexe 3 : questionnaire sur les habitudes de vie

ASS - 24/05/19 - attestation assurance papou pdf

QUE - 25/06/19 - 19 04 16 59918 papou questionnaire gs phtalates enfant v2

QUE - 25/06/19 - 19 04 16 59918 papou questionnaire gs phtalates adulte v2

COU - 14/06/19 - lettre de réponse cpp est iii papou pdf

PRO - 25/06/19 - 19 04 16 59918 cpp papou vesl 002 du 14-06-2019

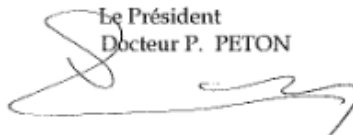
COU - 24/05/19 - courrier d'envoi papou

ADD - 24/05/19 - annexe 1 demande d'avis cpp vesl 001

ADD - 24/05/19 - document additionnel papou vesl 001.

mercredi 3 juillet 2019

Le Président  
Docteur P. PETON





## L. Annexe 12 : Grille d'évaluation du protocole SPIRIT :

NC : non concerné, X : item respecté, O : item non respecté, EA : en attente.

Liste SPIRIT 2013 : Recommandations sur les points à aborder dans un protocole d'étude et ses documents annexes

Section/Item	N° de l'item	Description	
<b>Informations administratives</b>			
Titre	1	Titre descriptif identifiant le type d'étude, la population, les interventions, avec l'acronyme de l'étude le cas échéant	X
Enregistrement de l'étude	2a	Identifiant et numéro d'enregistrement de l'étude. Si l'étude n'a pas encore été enregistrée, nom du registre dans lequel il est prévu de la faire enregistrer.	X
	2b	Tous les éléments de l'ensemble de données de l'Organisation Mondiale de la Santé pour l'enregistrement des essais cliniques.	EA
Version du protocole	3	Date et identifiant de la version.	X
Financement	4	Sources et types de soutien financier, matériel et autre.	X
Rôles et responsabilités	5a	Noms, affiliations et rôles des contributeurs au protocole.	X
	5b	Nom et coordonnées du promoteur de l'étude.	X
	5c	Rôle des promoteurs et financeurs de l'étude (le cas échéant) dans la conception de l'étude, l'acquisition, la gestion, l'analyse et l'interprétation des données, la rédaction du rapport et la décision de le soumettre pour publication, en précisant s'ils ont autorité en dernier recours sur l'une de ces activités.	X
	5d	Composition, rôles et responsabilités du centre de coordination, du comité de pilotage, du comité d'adjudication des critères de jugement, de l'équipe de gestion des données et autres personnes ou groupes supervisant l'étude, le cas échéant (voir le point 21a en ce qui concerne le comité de surveillance des données).	X
<b>Introduction</b>			
Contexte et justification	6a	Description de la problématique de recherche et de la justification de l'étude, avec résumé des études pertinentes (publiées et non publiées) examinant les bénéfices et risques de chaque intervention.	X
	6b	Explication des choix de comparateurs.	NC
Objectifs	7	Objectifs et hypothèses spécifiques	X

Conception de l'étude	8	Description de la conception de l'étude avec type d'étude (par ex. groupes parallèles, étude croisée, factorielle, en groupe unique), du rapport d'affectation et du cadre (supériorité, équivalence, non-infériorité, exploration...).	X
<b>Méthodes : Participants, interventions et résultats</b>			
Contexte de l'étude	9	Description du contexte de l'étude (par ex. polyclinique, hôpital universitaire) et liste des pays dans lesquels les données sont recueillies. Indication de l'endroit où l'on peut se procurer la liste des sites de l'étude.	X
Critère d'éligibilité	10	Critères d'inclusion et d'exclusion des participants Le cas échéant, critères d'éligibilité des centres d'étude et des personnes réalisant les interventions (par ex. chirurgiens, psychothérapeutes).	X
Interventions	11a	Interventions pour chaque groupe, suffisamment détaillées pour permettre leur réplication, avec indication de la manière et du moment de leur administration.	X
	11b	Critères d'interruption ou de modification des interventions attribuées à un participant donné (par ex. modification du dosage d'un médicament en réponse à des effets secondaires, demande du participant, amélioration ou aggravation de la maladie).	X
	11c	Stratégies visant à améliorer le respect des protocoles d'intervention et procédures éventuelles de contrôle de l'observance (par ex. restitution de comprimés, analyses biologiques).	NC
	11d	Soins et interventions concomitants autorisés ou interdits pendant l'essai.	X
Critères de jugement	12	Critères de jugement primaires, secondaires et autres avec variables de mesure spécifiques (par ex. pression artérielle systolique), éléments de mesure pour l'analyse (par ex. évolution par rapport à l'état initial, valeur finale, délai avant un événement), méthode d'agrégation (par ex. médiane, proportion) et moment de chaque évaluation. Il est fortement recommandé d'expliquer la pertinence clinique des critères de jugement de l'efficacité et de la tolérance choisis.	X
Chronologie de la participation	13	Calendrier du recrutement, des interventions (y compris phase pré-randomisation et période de lavage), des évaluations et des visites pour les participants. Il est fortement recommandé de fournir un schéma synoptique (voir la figure).	X
Taille de l'échantillon	14	Nombre estimé de participants nécessaire pour atteindre les objectifs de l'étude et méthode employée pour sa détermination, y compris les hypothèses statistiques à l'appui des calculs de taille d'échantillon.	X
Recrutement	15	Stratégies visant à obtenir un recrutement adéquat de participants pour atteindre la taille d'échantillon souhaitée.	X

<b>Méthodes : Attribution des interventions (pour les essais contrôlés)</b>			
Attribution :			
Génération de la séquence	16a	Méthode de génération de la séquence d'attribution (par ex. nombres aléatoires générés par ordinateur) et liste des facteurs de stratification. Afin de réduire la prédictibilité d'une séquence aléatoire, les détails des restrictions prévues (par ex. génération par blocs) doivent être présentés dans un document séparé, qui ne sera pas mis à la disposition des personnes chargées de recruter les participants ou d'évaluer les interventions.	NC
Mécanisme de l'assignation secrète	16b	Mécanisme d'exécution de la séquence de répartition (par ex. central téléphonique, enveloppes numérotées séquentiellement, scellées et opaques), décrivant toutes les mesures prises pour masquer la séquence jusqu'à l'attribution des interventions.	NC
Mise en œuvre	16c	Qui va générer la séquence d'attribution, recruter les participants et affecter les participants aux interventions.	NC
Mise en aveugle (masquage)	17a	Qui sera en aveugle après attribution des interventions (par ex. participants à l'étude, personnel soignant, évaluateurs des résultats, analystes des données) et méthode de mise en aveugle.	NC
	17b	Dans le cas d'une mise en aveugle, circonstances dans lesquelles celui-ci peut être levé et procédure de révélation de l'intervention attribuée à un participant en cours d'étude.	NC
<b>Méthodes : acquisition, gestion et analyse des données</b>			
Méthodes d'acquisition des données	18a	Plans d'évaluation et de collecte des critères de jugement, des données initiales et autres données d'étude, y compris les processus annexes d'assurance de la qualité des données (par ex. mesures en double, formation des évaluateurs) et description des instruments utilisés (par ex. questionnaires, tests en laboratoire), avec leur fiabilité et leur validité si celles-ci sont connues. Indication de l'endroit où l'on peut trouver le cahier de recueil des données, s'il n'est pas dans le protocole.	NC
	18b	Plans pour favoriser la rétention et le suivi complet des participants, y compris liste des critères de jugement à recueillir pour les participants qui abandonnent l'étude ou dévient des protocoles d'intervention.	X
Gestion des données	19	Plans pour la saisie, le codage, la sécurité et le stockage des données, y compris les processus annexes d'assurance de la qualité des données (par ex. double saisie, contrôle des fourchettes de valeurs des données). Indication de l'endroit où l'on peut trouver les procédures de gestion des données, si elles ne sont pas dans le protocole.	X

Méthodes statistiques	20a	Méthodes statistiques pour l'analyse des critères de jugement primaires et secondaires. Indication de l'endroit où l'on peut trouver les détails de l'analyse statistique, s'ils ne sont pas dans le protocole.	X
	20b	Méthodes pour les éventuelles analyses supplémentaires (par ex. sous-groupes et analyses ajustées).	X
	20c	Définition de la population analysée relative aux non-respects du protocole (par ex. analyse telle que randomisée) et méthodes statistiques pour gérer les données manquantes (par ex. imputation multiple).	X
<b>Méthodes : surveillance</b>			
Surveillance des données	21a	Composition du comité de contrôle des données (CCD) ; résumé de son rôle et de la structure de rapport, indication de son indépendance ou non vis-à-vis du promoteur et des conflits d'intérêt, indication de l'endroit où l'on peut trouver sa charte si elle n'est pas dans le protocole. S'il n'y a pas de CCD, justification de son absence.	NC
	21b	Description des analyses intermédiaires et des règles d'arrêt, précisant qui a accès à ces résultats intermédiaires et peut prendre la décision en dernier recours d'arrêter l'étude.	X
Effets indésirables	22	Plans pour recueillir, évaluer, rapporter et gérer les événements indésirables (rapportés sur sollicitation et spontanément) et autres effets inattendus des interventions ou de la conduite de l'étude.	X
Audit	23	Fréquence et procédures d'audit de la conduite de l'étude, le cas échéant, et indication de l'indépendance ou non du processus vis-à-vis des investigateurs et du promoteur.	NC
<b>Éthique et communication</b>			
Avis favorable du comité d'éthique	24	Mesures visant l'obtention de l'avis favorable des comités d'éthique.	X
Amendements au protocole	25	Mesures prévues pour la communication des modifications importantes du protocole (par ex. changement dans les critères d'inclusion, les critères de jugement, les analyses) aux parties concernées (investigateurs, comités d'éthique, participants, registres d'essais, revues, autorités de tutelle, etc.).	X
Consentement ou assentiment	26a	Personne chargée d'obtenir le consentement éclairé ou l'assentiment des participants potentiels à l'étude ou de leurs représentants autorisés et manière dont le consentement/assentiment sera recueilli (voir le point 32).	X
	26b	Dispositions supplémentaires concernant le consentement à la collecte et à l'utilisation de données et d'échantillons biologiques des participants pour des études ancillaires, le cas échéant.	X

Confidentialité	27	Manière dont les informations personnelles des participants potentiels et enrôlés seront recueillies, partagées et gérées afin de protéger leur confidentialité avant, pendant et après l'essai.	X
Déclaration d'intérêts	28	Intérêts financiers et autres intérêts concurrents des investigateurs principaux pour l'étude dans son ensemble et chaque site d'étude.	X
Accès aux données	29	Identification des personnes qui auront accès à la base de données finale et divulgation des accords contractuels limitant cet accès aux investigateurs.	X
Soins annexes et après l'étude	30	Dispositions éventuelles relatives aux soins après l'essai ; dispositions pour le dédommagement des participants ayant subi un préjudice du fait de leur participation à l'étude.	NC
Politique de communication	31a	Dispositions visant les investigateurs et le promoteur à propos de la communication des résultats de l'étude aux participants, aux professionnels de santé, au public et aux autres groupes pertinents (publication, rapport dans des bases de données de résultats ou autres manières de partager les données), y compris les éventuelles restrictions de publication.	X
	31b	Directives de choix des auteurs et éventuel recours prévu à des rédacteurs professionnels.	NC
	31c	Dispositions éventuelles pour accorder l'accès public à l'intégralité du protocole, à l'ensemble de données au niveau des patients et au code statistique.	X
<b>Annexes</b>			
Documents de consentement éclairé	32	Formulaire type de consentement et autre documentation annexe remise aux participants et à leurs représentants autorisés.	X
Échantillons biologiques	33	Dispositions pour la collecte, l'évaluation biologique et la conservation d'échantillons biologiques aux fins d'analyse génétique ou moléculaire pour l'étude en cours ou d'éventuelles études ancillaires futures.	X

## VI- Bibliographie :

1. Connaissances relatives à la réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des phtalates. Tome 1. Mars 2015. ANSES [Internet]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-104.pdf>
2. Rapport au Parlement relatif aux perturbateurs endocriniens juin 2014 [Internet]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/144000689.pdf>
3. Perturbateurs endocriniens. Définition – Mécanismes d'action - Risques - INRS [Internet]. Disponible sur : <http://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/definition-mecanismes-action.html>
4. Phtalate de benzyle et de butyle (FT 317). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. Disponible sur : [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_317](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_317)
5. Phtalate de diisononyl (FT 245). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. Disponible sur : [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_245](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_245)
6. Monneret C. What is an endocrine disruptor? C R Biol. sept 2017;340(9-10):403-5.
7. études épidémiologiques INSERM effets des phtalates.pdf [Internet]. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=46>
8. Moal JL. Santé reproductive et perturbateurs endocriniens / Reproductive health and endocrine disruptors. :44.
9. Phtalate de bis(2-éthylhexyle) (FT 161). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_161](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_161)
10. Phtalate de dibutyle (FT 98). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. Disponible sur : [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_98](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_98)
11. Frederiksen H, Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Petersen JH, et al. High urinary phthalate concentration associated with delayed pubarche in girls : Phthalate excretion and delayed pubarche. Int J Androl. juin 2012;35(3):216-26.
12. Durmaz E, Erkekoglu P, Asci A, Akçurin S, Bircan İ, Kocer-Gumusel B. Urinary phthalate metabolite concentrations in girls with premature thelarche. Environ Toxicol Pharmacol. avr 2018;59:172-81.
13. connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des phtalates (tome 3) ANSES mars 2015 saisine 2009sa0331.pdf [Internet]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf>
14. Romano ME, Eliot MN, Zoeller RT, Hoofnagle AN, Calafat AM, Karagas MR, et al. Maternal urinary phthalate metabolites during pregnancy and thyroid hormone concentrations in maternal and cord sera: The HOME Study. Int J Hyg Environ Health. mai 2018;221(4):623-31.

15. L'exposition aux perturbateurs endocriniens induit-elle un risque d'obésité chez l'enfant?, ANSES ,décembre 2014, Chiara SCOCCIANI et Béatrice LAUBY-SECRETAN [Internet]. Disponible sur : [https://www.anses.fr/fr/system/files/BVS-mg-025-Scoccianti\\_Lauby-Secretan.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/BVS-mg-025-Scoccianti_Lauby-Secretan.pdf)
16. Dong R, Zhou T, Chen J, Zhang M, Zhang H, Wu M, et al. Gender- and Age-Specific Relationships Between Phthalate Exposures and Obesity in Shanghai Adults. Arch Environ Contam Toxicol. oct 2017;73(3):431-41.
17. Harley KG, Berger K, Rauch S, Kogut K, Claus Henn B, Calafat AM, et al. Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity. Pediatr Res. sept 2017;82(3):405-15.
18. Hartemann MP. L'EXEMPLE DES PHTALATES ET DU BISPHEENOL A. 2011;174.
19. Callesen M, Bekö G, Weschler CJ, Langer S, Brive L, Clausen G, et al. Phthalate metabolites in urine and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis in preschool children. Int J Hyg Environ Health. juill 2014;217(6):645-52.
20. Feron M. Exposition aux perturbateurs endocriniens et conseils à l'officine [Internet]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-7821>
21. Hartemann MP. L'EXEMPLE DES PHTALATES ET DU BISPHEENOL A. 2011;174.
22. connaissances relatives aux données de contamination et aux expositions par des composés de la famille des phtalates. Tome 2. Mars 2015. ANSES [Internet]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-105.pdf>
23. Ricard L-E. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS L'ENVIRONNEMENT DE L'EFANT ET DE L'ADOLESCENT ET LES RISQUES POUR LA SANTE L'EXEMPLE DES PHTALATES ET DU BISPHEENOL A. Lorraine; 2011.
24. Liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation - ECHA [Internet]. Disponible sur: [https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table?p\\_p\\_id=dislists\\_WAR\\_dislistsportlet&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_pos=2&p\\_p\\_col\\_count=3&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_keywords=&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_orderByCol=dte\\_inclusion&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_advancedSearch=false&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_delta=50&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_casNumber=&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_deltaParamValue=50&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_andOperator=true&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_haz\\_detailed\\_concern=&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_name=&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_orderByType=desc&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_ecNumber=&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_dte\\_inclusionFrom=&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_dte\\_inclusionTo=&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_doSearch=&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_resetCur=false&\\_dislists\\_WAR\\_dislistsportlet\\_cur=1](https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table?p_p_id=dislists_WAR_dislistsportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=2&p_p_col_count=3&_dislists_WAR_dislistsportlet_keywords=&_dislists_WAR_dislistsportlet_orderByCol=dte_inclusion&_dislists_WAR_dislistsportlet_advancedSearch=false&_dislists_WAR_dislistsportlet_delta=50&_dislists_WAR_dislistsportlet_casNumber=&_dislists_WAR_dislistsportlet_deltaParamValue=50&_dislists_WAR_dislistsportlet_andOperator=true&_dislists_WAR_dislistsportlet_haz_detailed_concern=&_dislists_WAR_dislistsportlet_name=&_dislists_WAR_dislistsportlet_orderByType=desc&_dislists_WAR_dislistsportlet_ecNumber=&_dislists_WAR_dislistsportlet_dte_inclusionFrom=&_dislists_WAR_dislistsportlet_dte_inclusionTo=&_dislists_WAR_dislistsportlet_doSearch=&_dislists_WAR_dislistsportlet_resetCur=false&_dislists_WAR_dislistsportlet_cur=1)
25. Évaluation des substances - plan d'action continu communautaire - ECHA [Internet]. Disponible sur : <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table>
26. Liste des Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) construites par l'Anses | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet].

Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr-construites-par-l%E2%80%99anses>

27. DIRECTIVE 2005/84/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 14 décembre 2005 [Internet]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:344:0040:0043:fr:PDF>
28. DIRECTIVE 2007/19/CE DE LA COMMISSION du 2 avril 2007 [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:097:0050:0069:FR:PDF>
29. Europe et international / Biosurveillance / Environnement et santé / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Biosurveillance/Europe-et-international>
30. (PDF) The Flemish Environment and Health Study (FLEHS) Second Survey (20072011) : Establishing Reference Values for Biomarkers of Exposure in The Flemish Population [Internet]. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/278739708\\_The\\_Flemish\\_Environment\\_and\\_Health\\_Study\\_FLEHS\\_Second\\_Survey\\_20072011\\_Establishing\\_Reference\\_Values\\_for\\_Biomarkers\\_of\\_Exposure\\_in\\_The\\_Flemish\\_Population](https://www.researchgate.net/publication/278739708_The_Flemish_Environment_and_Health_Study_FLEHS_Second_Survey_20072011_Establishing_Reference_Values_for_Biomarkers_of_Exposure_in_The_Flemish_Population)
31. NHANES 2015-2016 Laboratory Data [Internet]. Disponible sur : <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/search/datapage.aspx?Component=Laboratory&CycleBeginYear=2015>
32. COPHES [Internet]. Disponible sur : <http://www.eu-hbm.info/cophes>
33. DEMOCOPHES — COPHES [Internet]. Disponible sur : <http://www.eu-hbm.info/democophes>
34. Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 5 févr 2013;158(3):200.
35. Buckley JP, Palmieri RT, Matuszewski JM, Herring AH, Baird DD, Hartmann KE, et al. Consumer product exposures associated with urinary phthalate levels in pregnant women. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* sept 2012;22(5):468-75.
36. Johns LE, Cooper GS, Galizia A, Meeker JD. Exposure assessment issues in epidemiology studies of phthalates. *Environ Int.* déc 2015;85:27-39.
37. Romano ME, Eliot MN, Zoeller RT, Hoofnagle AN, Calafat AM, Karagas MR, et al. Maternal urinary phthalate metabolites during pregnancy and thyroid hormone concentrations in maternal and cord sera: The HOME Study. *Int J Hyg Environ Health.* mai 2018;221(4):623-31.
38. Larsson K, Lindh CH, Jönsson BA, Giovanoulis G, Bibi M, Bottai M, et al. Phthalates, non-phthalate plasticizers and bisphenols in Swedish preschool dust in relation to children's exposure. *Environ Int.* mai 2017;102:114-24.
39. Lewis RC, Meeker JD, Peterson KE, Lee JM, Pace GG, Cantoral A, et al. Predictors of urinary bisphenol A and phthalate metabolite concentrations in Mexican children. *Chemosphere.* nov 2013;93(10):2390-8.



40. Valvi D, Monfort N, Ventura R, Casas M, Casas L, Sunyer J, et al. Variability and predictors of urinary phthalate metabolites in Spanish pregnant women. *Int J Hyg Environ Health*. mars 2015;218(2):220-31.
41. Dossier complet – Commune de Grande-Synthe (59271) | Insee [Internet]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=COM-59271#figure-1-3>
42. Ferguson KK, McElrath TF, Chen Y-H, Mukherjee B, Meeker JD. Urinary Phthalate Metabolites and Biomarkers of Oxidative Stress in Pregnant Women: A Repeated Measures Analysis. *Environ Health Perspect*. mars 2015;123(3):210-6.
43. ANSM phtalates et médicaments, questions réponses [Internet]. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/240848d0141d32b15cec4718ee328b65.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/240848d0141d32b15cec4718ee328b65.pdf)
44. Utilisation des biomarqueurs dans les situations de pollution locale / Guides / Publications et outils / Accueil [Internet]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Guides/Utilisation-des-biomarqueurs-dans-les-situations-de-pollution-locale>
45. L'étude Esteban. *Environ Risques Santé*. 20149-10;(5):425–427.
46. Epe G. GC-MS/MS : une nouvelle option pour l'approche de confirmation des analyses de PCDD/Fs et de PCB de type dioxine dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux. :4.
47. Marquet P. Théorie et instrumentation des techniques de LC-MS et LC-MS/MS applicables à la toxicologie. *Ann Toxicol Anal*. 2005;17(1):5-12.

**AUTEUR : Nom : MOFFELEIN-GUITTON**

**Prénom : Audrey**

**Date de Soutenance : 19 septembre 2019**

**Titre de la Thèse : Imprégnation en phtalates des habitants de la ville de Grande-Synthe par prélèvement urinaire : Rédaction du protocole de l'étude PAPOU.**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : Médecine générale**

**DES + spécialité : médecine générale**

**Mots-clés : phtalates, urines, Grande-Synthe, protocole.**

**Résumé :**

**Introduction :**

Utilisés dans de nombreux secteurs industriels, les phtalates sont omniprésents dans notre quotidien. Des études ont montré des effets de perturbateur endocrinien notamment par leur activité androgénique et certains sont classés « substances hautement préoccupantes » par l'ECHA (european chemical agency). Peu d'études prouvent ces effets chez l'homme.

L'objectif de cette étude est de construire un protocole d'étude validé scientifiquement afin de connaître l'imprégnation en phtalates et de leurs métabolites des habitants de Grande-Synthe par dosage urinaire.

**Méthode :**

Un comité scientifique a été formé afin de construire le protocole de l'étude en suivant le protocole SPIRIT. Celui-ci s'est réuni afin de discuter des modalités de l'étude et a échangé via une dropbox.

**Résultats :**

L'étude PAPOU est une étude prospective pilote basée sur un essai monocentrique non comparatif. Le comité scientifique a défini 19 phtalates et leurs métabolites à doser dans les urines des Grand-Synthois. Un échantillon de 200 personnes a été estimé nécessaire pour la réalisation de cette étude. Chaque participant se rendra à l'ESL (espace santé du littoral) pour délivrer son consentement éclairé, répondre à un questionnaire sur ses habitudes de vie, être pesé et mesuré pour calculer son IMC puis délivrer un échantillon de 30mL d'urine dans un flacon en verre. Les échantillons seront analysés par chromatographie à l'ULCO (université du littoral côte d'opale). L'analyse statistique sera réalisée par l'ULCO. Le protocole et les questionnaires ont été soumis au CPP (comité de protection des personnes) et à la CNIL (commission nationale de l'informatique et des libertés).

**Conclusion :**

Ce travail a permis la construction d'un protocole valide scientifiquement permettant de mesurer l'imprégnation en phtalates des habitants de la ville de Grande-Synthe par prélèvement urinaire.

Cette étude pourrait comporter un biais de sélection car le recrutement se fait sur la base du volontariat. Le questionnaire étant déclaratif, un biais de mémorisation peut intervenir. En l'absence de valeur de référence d'exposition aux phtalates dans la population générale, il n'a pas été possible de calculer le nombre de sujets nécessaires. Il pourrait y avoir conflit d'intérêt car des participants au comité scientifique appartiennent au conseil municipal de Grande-Synthe et la mairie de Grande-Synthe participe au financement de l'étude.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur STORME Laurent**

**Asseseurs : Professeur BERKHOUT Christophe, Docteur VERLET Erick, Docteur TILLY Anita.**

**Author : Name : MOFFELEIN-GUITTON, Surname : Audrey**

**Thesis defense date : 19th september 2019**

**Thesis title : Phthalates impregnation of Grande-Synthe city's inhabitants by urine**

**sample : Redaction of the PAPOU study protocol**

**Thesis - Medicine - lille 2019**

**Keywords : phthalic acids, urine collection, protocol.**

**Abstract :**

**Introduction :**

Used in many industries, phthalates are omnipresent in our daily lives. Studies revealed endocrine disrupting effect, especially due to their androgenic activity, some are even categorized as "highly concerning substances" by the ECHA (european chemical agency). Only a few studies prove these effects on humans.

The aim of this study is to build a scientifically valid protocol in order to determine the impregnation of phthalates and their metabolites in the population of Grande-Synthe by using urinary dosage.

**Method :**

A scientific committee has been formed in order to build the study protocol by following the SPIRIT protocol. The latter met to discuss the modality of the study and used dropbox to exchange their data.

**Results :**

The PAPOU study is a pilot prospective study based on a non-comparative monocentric trial. The scientific committee defined as set of 19 target phthalates and metabolites that were to be dosed in the urines of the inhabitants of Grande-Synthe.

It has been determined that a sample of 200 people was necessary to conduct this study.

Each participant will have to visit the ESL (espace santé du littoral) in order to deliver one's informed consent, answer a questionnaire about one's lifestyle, be weighed and measured to calculate its BMI and then deliver a sample of 30mL of urine in a glass bottle.

These samples will be analysed by chromatography at the ULCO (université du littoral côte d'opale).

The statistical analysis will be conducted by the ULCO as well. The protocol and the questionnaires have been submitted to the CPP (comité de protection des personnes) and to the CNIL (commission nationale de l'informatique et des libertés).

**Conclusion:**

This work allowed the creation of a scientifically valid protocol to measure the impregnation in phthalates of the inhabitants of the city of Grande-Synthe by using urines samples.

This study could include a selection bias because the recruitment of test subjects is based on volunteering.

The questionnaire being declarative, a memorization bias might occur.

Because of the lack of reference value for phthalates impregnation in the general population, it has not been possible to determine precisely the required number of subjects.

There might be a conflict of interest because some members of the committee are also associated with the town council of Grande-Synthe, which is one of the patrons of this study.

**Composition of the jury :**

**Président : Pr STORME Laurent**

**Assessors : Pr BERKHOUT Christophe, Dr VERLET Erick, Dr TILLY Anita.**