

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 8 avril 2014

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**relatif à la présence d'ions perchlorate dans le lait infantile et dans l'eau destinée à
la consommation humaine en France**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 1^{er} août 2011 et le 12 décembre 2011 par la Direction générale de la santé (DGS) pour, d'une part, apporter des éléments de connaissance sur la contamination moyenne en ions perchlorate des laits infantiles commercialisés en France et estimer les niveaux d'exposition aux ions perchlorate des nourrissons de moins de six mois et, d'autre part, évaluer la pertinence à prendre en compte l'ensemble des anions goitrogènes présents dans l'environnement dans l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Suite aux signalements de la présence d'ions perchlorate dans des EDCH en régions Aquitaine et Midi-Pyrénées, en raison d'une pollution d'origine industrielle à l'amont hydraulique des points de captage d'eaux servant à la production d'EDCH, l'Anses a publié le 18 juillet 2011 un avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les EDCH (avis 2011-SA-0024). Dans ses conclusions, l'Anses estimait que la consommation d'EDCH présentant une concentration en ions perchlorate inférieure à 15 µg/L ne présentait pas de risque sanitaire pour le consommateur adulte dans les conditions habituelles d'utilisation, et conseillait de ne pas utiliser une eau présentant une contamination par les ions perchlorate pour la préparation des biberons des nourrissons jusqu'à 6 mois. Cette dernière recommandation avait été émise par précaution, du fait de l'absence de données de concentration en ions perchlorate dans les laits infantiles commercialisés en France.

Des concentrations d'ions perchlorate supérieures aux valeurs de gestion proposées par la DGS ont été mises en évidence dans les eaux de ressource et l'eau distribuée dans plusieurs unités de distribution (UDI) du Nord-Pas de Calais dans un contexte différent de celui de la pollution observée en Aquitaine et Midi-Pyrénées. La DGS a donc de nouveau saisi l'Anses le 27 avril 2012 afin qu'elle évalue, sur la base des données épidémiologiques disponibles, les risques sanitaires potentiels liés à un dépassement des limites de gestion dans l'eau de boisson de respectivement $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les adultes¹ et $4 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les enfants². Un avis portant sur l'analyse des données épidémiologiques relatives à la recherche d'une association entre une exposition hydrique aux ions perchlorate et des modifications des concentrations de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH) et des hormones thyroïdiennes chez les populations *a priori* les plus sensibles (*i.e.* femmes enceintes, fœtus et nouveau-nés) a ainsi été publié par l'Anses le 20 juillet 2012 (avis 2012-SA-0119).

Le présent avis fait suite à deux nouvelles demandes de la DGS qui a saisi l'Anses les 1^{er} août 2011 et 12 décembre 2011 pour :

- Étudier la pertinence de la prise en compte des anions goitrogènes présents dans l'environnement autres que l'ion perchlorate (exemple : ions nitrate, thiocyanate...) dans l'évaluation des risques sanitaires liés à l'ion perchlorate ;
- Caractériser l'exposition des enfants de 0 à 6 mois sur la base des données de contamination renseignées au niveau national pour le lait infantile et pour les EDCH.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences des comités d'experts spécialisés (CES) « Eaux » et « Évaluation des risques chimiques liés aux aliments ». L'Anses a confié initialement l'expertise au groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires liés aux situations de non conformités des eaux », notamment dans le contexte de l'avis de l'Anses du 18 juillet 2011. Les travaux relatifs au présent avis ont été discutés par le CES « Eaux » de la mandature 2011-2013 réuni les 4 décembre 2012 et 3 décembre 2013, et par le CES « Évaluation des risques chimiques liés aux aliments » réuni les 20 novembre et 19 décembre 2013. Le présent avis a par ailleurs été validé par les experts du CES « Eaux » de la mandature 2014-2016 réuni le 4 février 2014.

3. ARGUMENTAIRE

3.1. Origine et sources de contamination par les ions perchlorate

Le perchlorate d'ammonium est utilisé dans de nombreuses applications industrielles, en particulier dans les domaines militaires et de l'aérospatiale (ATSDR, 2009).

Il est notamment utilisé :

- comme oxydant pour les propulseurs de fusées ;

¹ valeur de gestion applicable à la population adulte, sur la base d'une allocation pour les apports hydriques de 60 % de la VTR retenue par l'Anses, et d'un scénario d'exposition relatif à un adulte de 70 kg p.c. consommant deux litres d'eau par jour (cf. avis Anses du 18 juillet 2011)

² valeur de gestion retenue par la DGS pour les enfants de moins de six mois

- pour la fabrication des dispositifs pyrotechniques, des fusées éclairantes et des explosifs pour des applications civiles ou militaires ;
- en petite quantité, dans la poudre de certaines armes à feu ;
- en mélange avec de l'acide sulfamique afin de produire une fumée épaisse ou un brouillard à des fins militaires ;
- dans les systèmes de déclenchement des « airbags » ;
- pour la fabrication de chandelles à oxygène utilisées en milieux clos (cabines d'avions, sous-marins...) à des fins civiles et militaires ;
- comme composant d'adhésifs temporaires pour des plaques métalliques ;
- pour ajuster la force ionique des bains électrolytiques.

Des contaminations liées à l'utilisation de salpêtre chilien (nitrate de sodium) contenant des ions perchlorate et exploité comme fertilisant en agriculture sous forme de granulés, ont été décrites aux États Unis (ATSDR, 2009).

Les ions perchlorate ont également été détectés comme impuretés dans des solutions industrielles d'hypochlorites utilisées pour la désinfection des eaux (Asami *et al.*, 2009).

Quelques rares utilisations thérapeutiques du perchlorate ont été identifiées, notamment son emploi actuellement révolu pour inhiber l'incorporation de l'iode dans la thyroïde chez les sujets atteints de la maladie de Basedow ou encore son administration (hors autorisation de mise sur le marché) pour traiter des cas de thyrotoxicose induite par l'amiodarone, un médicament antiarythmique de classe III (classification de Vaughan-Williams). Le perchlorate peut aussi être utilisé lors de dépistages des troubles de l'organification de l'iode (test au perchlorate).

Les seules origines naturelles connues de l'ion perchlorate sont sa présence à l'état de traces dans certaines zones arides, notamment du Chili où est exploité le salpêtre chilien (Dasgupta, 2005) et de 56 comtés du Nord-Ouest du Texas et de l'Est du Nouveau-Mexique où sa présence à faible concentration dans les nappes souterraines peu profondes n'a pu être expliquée par une origine anthropique et attribuée à un phénomène de déposition atmosphérique (Rajagopalan *et al.*, 2006).

En France, la contamination en ions perchlorate de certaines eaux d'Aquitaine et de Midi-Pyrénées (cf. Avis de l'Anses du 18 juillet 2011) s'explique par une activité industrielle locale de production du perchlorate d'ammonium.

L'ion perchlorate a été mis en évidence ultérieurement dans des eaux souterraines d'autres régions, en particulier dans le Nord-Pas-de-Calais, où l'origine de la contamination a été recherchée par le Bureau de Recherches Géologiques et Minières (BRGM) qui conclut que, compte tenu de :

- la distribution spatiale des teneurs dans les eaux souterraines du Nord-Pas-de-Calais ;
- la superposition de cette distribution spatiale avec la cartographie des zones de combat du premier conflit mondial (1914-1918) ;

- l'usage des perchlorates dans les charges explosives militaires françaises et allemandes largement utilisées durant ce conflit ;
- l'absence d'usages modernes généralisés à fort tonnage des perchlorates sur le secteur après le premier conflit mondial ;

il semble raisonnable d'établir un lien entre la présence d'oxyanions du chlore (dont le perchlorate) et la première guerre mondiale dans la région Nord-Pas de Calais, sans cependant pouvoir écarter une contribution de certaines activités industrielles dans cette région (Hube, 2013).

3.2. Propriétés physico-chimiques

Le perchlorate d'ammonium (NH_4ClO_4) est un solide très soluble dans l'eau, qui libère des ions ammonium NH_4^+ et perchlorate ClO_4^- après hydrolyse. Le tableau I précise les principales caractéristiques physico-chimiques du perchlorate d'ammonium.

Tableau I : Principales caractéristiques physico-chimiques du perchlorate d'ammonium (IUCOLID, 2000)

| | |
|-----------------------|---|
| Numéro CAS | 7790-98-9 |
| Formule brute | NH_4ClO_4 |
| Masse molaire | 117,49 |
| Point de fusion | 130°C, commence à se décomposer à 439°C |
| Densité | 1,95 g/cm ³ |
| Solubilité dans l'eau | 200 g/L à 25°C |

Le perchlorate d'ammonium présente une relative stabilité à température ambiante. Par chauffage, il se décompose en chlore, eau et oxyde d'azote et ne conduit pas à la formation de résidu solide.

En présence de produits organiques ou d'autres oxydants, il conduit à des réactions très exothermiques.

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

Un dossier de demande d'autorisation pour un procédé membranaire vient d'être déposé auprès du ministère chargé de la Santé.

3.3. Mécanismes d'action des ions perchlorate et valeur toxicologique de référence (VTR)

3.3.1. Mécanisme d'action des ions perchlorate au niveau de la thyroïde

Les ions perchlorate ClO_4^- , thiocyanate SCN^- et dans une moindre mesure, nitrate NO_3^- inhibent l'incorporation de l'iode au niveau de la thyroïde selon un mécanisme d'inhibition compétitif au niveau du symporteur Na^+/I^- (NIS) exprimé sur la membrane basolatérale du thyrocyte (cf. annexe 1).

L'incorporation de l'iode dans la thyroïde dépend en effet majoritairement du NIS qui assure l'entrée dans la cellule des ions iodure, conjointement aux ions sodium. Ce co-transport (deux ions Na^+ pour un ion I^-) obéit à un processus séquentiel et ordonné avec une entrée des ions Na^+ précédant celle des ions I^- . L'énergie nécessaire pour ce

transport actif de l'iode contre un gradient ionique est générée par le gradient de concentration transmembranaire en sodium maintenu grâce à la pompe Na^+/K^+ ATPase. La concentration intracellulaire des ions iodure est ainsi 20 à 40 fois plus élevée que la concentration plasmatique (Plantin-Carrenard *et al.*, 2005).

Le transport des ions iodure est par conséquent aboli par les inhibiteurs de la pompe Na^+/K^+ ATPase (par exemple l'ouabaine) et par des inhibiteurs compétitifs du NIS, dont les ions perchlorate ClO_4^- .

D'après Tonacchera *et al.* (2004) qui ont caractérisé l'incorporation de l'ion iodure dans des lignées cellulaires ovariennes de hamster chinois transfectées avec le NIS humain (modèle CHO-*hNIS*), le mécanisme d'inhibition de l'incorporation de l'ion iodure au niveau du NIS est un phénomène de compétition simple, sans synergie ni antagonisme. Selon ces auteurs, la présence de plusieurs anions inhibiteurs du NIS peut être modélisée par additivité de leurs affinités respectives pour le NIS. Sur une base molaire, l'ion perchlorate présente une affinité pour le NIS supérieure à celles de l'ion thiocyanate (x 15), de l'ion iodure (x 30) et de l'ion nitrate (x 240).

L'incorporation des iodures dans la thyroïde au niveau du NIS est l'une des premières étapes impliquée dans la synthèse des hormones thyroïdiennes (*cf. annexe 1*). En cas de variation d'apport en iode (excès ou carence en iode exogène) plusieurs phénomènes de compensation intervenant aux niveaux thyroïdiens, hypothalamiques, hypophysaires ou métaboliques permettent de réguler la synthèse d'hormones thyroïdiennes. Les principaux systèmes de régulation sont représentés par l'axe thyroïdien et un système d'autorégulation thyroïdienne (*cf. annexe 2*). Par ailleurs, le statut nutritionnel influence également la fonction thyroïdienne et en particulier le catabolisme des hormones.

3.3.2. Valeur toxicologique de référence (VTR)

Dans son avis du 18 juillet 2011, l'Anses a proposé une valeur toxicologique de référence (VTR) par ingestion pour l'ion perchlorate de $0,7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Cette VTR s'appuie sur l'étude de Greer *et al.* (2002) réalisée chez des volontaires sains (21 femmes et 16 hommes) exposés aux ions perchlorate dans l'eau de boisson à des doses de $0,007 - 0,02 - 0,1$ et $0,5 \text{ mg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pendant 14 jours et chez lesquels une diminution de l'incorporation thyroïdienne de l'iodure radiomarqué a été mesurée. La dose de $7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ n'entraîne qu'une diminution marginale de l'incorporation de l'iodure (1,8 %), considérée comme non néfaste et a donc été retenue comme dose sans effet observable (DSEO). La VTR a été construite en appliquant un facteur d'incertitude (FI) intra-spécifique de 10, pour rendre compte de la susceptibilité d'individus plus sensibles. Par ailleurs, aucune modification significative des concentrations sériques en hormones thyroïdiennes n'a été mise en évidence y compris aux plus fortes doses.

Cette DSEO de $7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été retenue pour l'élaboration de la VTR dans l'avis de l'Anses de juillet 2011 pour les raisons suivantes :

- l'incorporation de l'iode dans la thyroïde est l'une des premières étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes ;
- le fœtus présente une thyroïde fonctionnelle dès la fin du premier trimestre de la grossesse. Le déficit en hormones thyroïdiennes chez le fœtus et l'enfant peut retentir sur le développement neurologique notamment en cas d'hypothyroïdie sévère des mères pendant la grossesse (Haddow *et al.*, 1999 ; Pop *et al.*, 1999).

- le choix de l'effet critique, de l'étude pivot, de la dose repère servant à calculer la VTR et du FI intra-spécifique de 10, retenus dans l'avis de juillet 2011 ont également été proposés par d'autres organismes dont l'US National Academy of Sciences et l'US EPA en 2005, l'ATSDR en 2009 et l'INERIS en 2011.

L'adoption de la VTR de $0,7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ constitue un choix conservateur, dans le sens où l'effet retenu ne s'appuie pas sur une observation clinique (hypothyroïdie) ou sur une altération biologique (diminution des taux des hormones thyroïdiennes) mais sur un indicateur précoce d'une modification de la fonction thyroïdienne (cf. annexe 3). Comme pour d'autres VTR calculées selon le même type d'approche, il est donc difficile d'estimer le risque sanitaire lié à un dépassement de cette VTR en termes d'effets cliniquement observables.

3.4. Exposition aux ions perchlorate dans l'EDCH et altération de la fonction thyroïdienne chez l'Homme

L'examen des études épidémiologiques relatives aux associations entre une exposition hydrique aux ions perchlorate et la survenue de modifications des paramètres thyroïdiens chez les nouveau-nés, les enfants et les adultes a conduit l'Anses à conclure dans son avis du 20 juillet 2012 (saisine 2012-SA-0119), que les résultats des études examinées ne permettaient pas de statuer sur l'existence ou l'absence d'une association entre des teneurs en perchlorate dans les EDCH inférieures aux limites de détection analytiques (le plus souvent de $4 \mu\text{g/L}$) ou pouvant atteindre une centaine³ de $\mu\text{g/L}$ et les niveaux de TSH mesurés chez les femmes enceintes ou les nouveau-nés.

Concernant les altérations possibles du développement neurologique du fœtus et de l'enfant faisant suite à un déficit de production d'hormones thyroïdiennes, l'Anses avait précisé que ces effets sont observés dans des situations d'hypothyroïdie sévère de la mère pendant la grossesse (Anses, 2012).

Dans ce même avis, l'Anses avait par ailleurs indiqué :

- i) que l'absence d'information concernant le statut en iode des populations étudiées rendait l'interprétation des données épidémiologiques publiées particulièrement difficile ;
- ii) que la quantification du risque associé à un dépassement des valeurs de gestion fixée pour les ions perchlorate à respectivement $15 \mu\text{g/L}$ pour le consommateur adulte dans les conditions habituelles de consommation (cf. avis de l'Anses du 18 juillet 2011) et $4 \mu\text{g/L}$ chez l'enfant de moins de six mois n'était pas réalisable sur la seule base des données disponibles et que la réalisation d'études sur le statut en iode des populations résidant dans des zones où l'eau de distribution publique est la plus contaminée en perchlorate était recommandée.

Les annexes 4 et 5 résument les résultats des études épidémiologiques relatives aux associations entre une exposition hydrique aux ions perchlorate et des modifications des paramètres de la fonction thyroïdienne chez les nouveau-nés, les enfants et les adultes y

³ Cette valeur d'une centaine de $\mu\text{g/L}$ est en outre de l'ordre de grandeur de la valeur limite dans l'EDCH qui serait élaborée sur la base de la VTR proposée par le JECFA en 2011 (estimation obtenue sur la base de la VTR du JECFA ($10 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$) convertie en dose équivalente dans l'eau de boisson à partir d'un scénario chez l'adulte (70 kg p.c. ; 2 litres par jour ; 50 % de la VTR allouée aux apports en perchlorate *via* l'EDCH).

compris les femmes enceintes. Ces annexes actualisent la liste des études recensées dans l'avis du 20 juillet 2012.

Les derniers résultats publiés par Steinmaus *et al.* en 2013 montrent que, même si l'exposition concomitante aux ions perchlorate et aux ions thiocyanate réduit la thyroïdémie en cas d'iodurie faible, la diminution de T4 reste toutefois en deçà des limites associées à une hypothyroïdie.

De plus, la population des femmes enceintes n'ayant pas fait l'objet d'études épidémiologiques spécifiques et les résultats sur l'influence des nitrates et thiocyanates étant contradictoires (Bruce *et al.*, 2013 ; Steinmaus *et al.*, 2013) aucun nouvel élément d'information ne vient modifier les conclusions émises dans l'avis de juillet 2012.

3.5. Importance du statut en iode dans la synthèse des hormones thyroïdiennes et la toxicité des ions perchlorate

L'iode est un oligo-élément essentiel indispensable à la production des hormones thyroïdiennes. La principale source d'iode est alimentaire et les besoins en iode varient selon l'âge et les circonstances physiologiques (grossesse, allaitement). Ils sont de l'ordre de 100 µg/j chez l'enfant (90 µg/j de 0 à 5 ans et 120 µg/j de 6 à 12 ans) et de 150 µg/j chez l'adolescent et l'adulte. Chez la femme enceinte et allaitante, les besoins en iode sont majorés (200 µg/j) pour couvrir l'augmentation de la clairance en iode et les besoins du fœtus (OMS, 2001).

3.5.1. Sources d'apports en iode

Les principales sources alimentaires d'iode sont les algues, les fruits de mer, les poissons de mer, les œufs et les produits laitiers. Certains agents de texture ou colorants ainsi que les désinfectants iodés utilisés en pratique vétérinaire enrichissent les aliments en iode. Le sel de table enrichi en iode est une source d'apport importante en France. En revanche, les tissus animaux (viande de boucherie et de volailles) et les végétaux ou les fruits sont naturellement pauvres en iode (Afssa, 2005).

Certains compléments alimentaires supplémentés en iode peuvent également constituer une source d'apport en iode, notamment au cours de la grossesse.

3.5.2. Statut iodé de la population générale adulte en France

D'après l'enquête nationale nutrition-santé menée entre 2006 et 2007 (ENNS, 2006-2007), la population adulte résidant en France bénéficie d'un statut nutritionnel en iode adéquat au regard des critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)⁴.

La médiane de l'iodurie a été estimée en France à 136 µg/L pour l'ensemble des adultes de 18-74 ans, le 20^e percentile à 72 µg/L (*Figure 1*).

Cette médiane est significativement plus basse chez les femmes (127 µg/L) que chez les hommes (140 µg/L). Cette différence peut s'expliquer en partie par la différence d'apport en sel de table entre les hommes et les femmes (10,2 g/j chez les hommes contre 7,2 g/j chez les femmes).

⁴ D'après l'OMS, une population ne présente pas de déficit en iode quand la médiane d'iodurie est supérieure à 100 µg/L et le 20^e percentile supérieur à 50 µg/L.

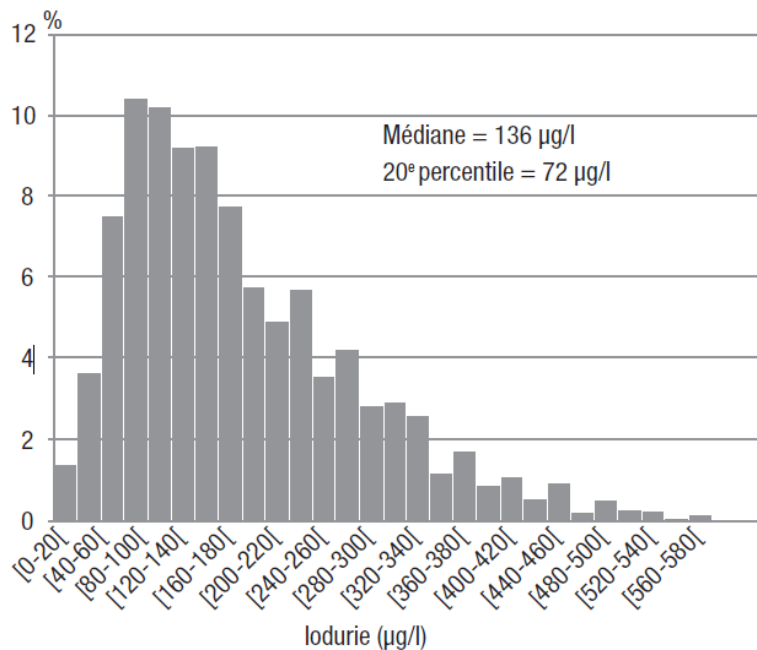


Figure 1 : Distribution des valeurs d'iodurie dans la population générale adulte en France métropolitaine (Étude ENNS 2006-2007 in DREES, 2010)

Les régions du sud-ouest (Aquitaine et Midi-Pyrénées) présentent la médiane de l'iodurie la plus faible (108 µg/L) du territoire national et les régions du Nord-Ouest (Picardie, Normandie, Nord) la médiane de l'iodurie la plus élevée (146 µg/L). Aucune différence significative du statut en iode n'a néanmoins été mise en évidence entre les différentes aires géographiques (Figure 2) :

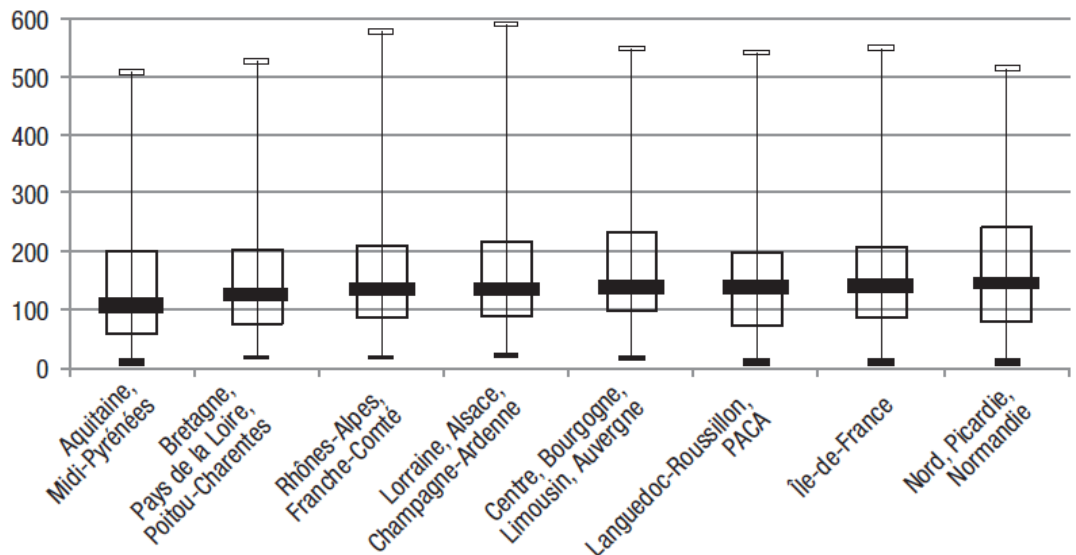


Figure 2 : Ioduries mesurées dans la population générale adulte en France métropolitaine (en µg/L) – Valeur minimale, médiane, maximale, 25^e et 75^e percentile selon l'aire géographique (Étude ENNS 2006-2007)

3.5.3. Statut iodé de la femme enceinte en France

La concentration de T4 et le pool iodé maternel constituent deux paramètres fondamentaux de l'homéostasie thyroïdienne fœtale. La fonction thyroïdienne de la femme enceinte est modifiée au cours de la grossesse (diminution de la T4 libre, augmentation de la clairance de l'iode, passage transplacentaire de l'iode destiné à la synthèse des hormones thyroïdiennes fœtales) et conduit à une augmentation des besoins quotidiens en iode de la mère (Glinoe, 2004).

Dans trois études réalisées chez des femmes en cours de grossesse, les apports en iode correspondaient à moins de 50 % des apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la femme enceinte (Caron *et al.* 1997 ; Pivot, 2003 *in* Afssa, 2005).

Une étude préliminaire réalisée au CHU de Nice chez 108 femmes en fin de deuxième trimestre de grossesse, a mis en évidence une médiane de l'iodurie de 59 µg/L (86 % des patientes présentaient une iodurie inférieure à 100 µg/L, 51 % une iodurie inférieure à 50 µg/L et 25 % une iodurie inférieure à 30 µg/L). Dans cette étude, seules 6,5 % des femmes présentaient une iodurie supérieure à 150 µg/L (Brucker-Davis *et al.*, 2004).

Une autre étude également réalisée par Hiéronimus *et al.* (2009) au CHU de Nice chez 330 femmes au cours du troisième trimestre de la grossesse, a évalué l'iodurie médiane à 64 µg/L, reflétant une carence en iode chez les femmes enceintes de cette région au cours du troisième trimestre de la grossesse. Selon le seuil d'iodurie retenu (100 ou 150 µg/L), la prévalence de cette carence était de 74,3 à 85,8 %. Par ailleurs 5,4 % des patientes présentaient une iodurie excessive (> 250 µg/L) et seules 8,8 % des femmes avaient une iodurie adéquate. Selon les paramètres thyroïdiens mesurés dans cette même population la médiane de T4 libre était de 12,3 pmol/L (8–20,1) et celle de TSH de 1,93 mUI/L (0,24–6,57). Sur la base de différents seuils diagnostiques proposés dans la littérature, la prévalence de l'hypothyroxinémie variait ainsi de 41,2 % (< 12 pmol/L) à 10 % (10,3 pmol/L) et 1,8 % (< 9 pmol/L), et celle de l'hypothyroïdie fruste de 26,3 % (TSH > 2,5mUI/L) à 3,9 % (TSH > 4mUI/L). Aucune corrélation entre iodurie et bilan thyroïdien ou facteurs maternels prédictifs de carence en iode n'a toutefois été mise en évidence.

En 2011, une étude menée dans des hôpitaux du Nord de Paris (Assistance publique des Hôpitaux de Paris), a permis de mesurer l'iodurie et les paramètres thyroïdiens (T4 libre, T3 libre et TSH) auprès de 110 femmes enceintes de la 12^e à la 32^e semaine de grossesse. Un déficit en iode caractérisé par une iodurie moyenne de 49,8 µg/L (écart-type de 2,11 µg/L) a également été mis en évidence dans cette étude. Ce déficit en iode n'était pas corrélé de manière significative aux paramètres thyroïdiens. En revanche il était négativement corrélé à la taille de la thyroïde du fœtus (Luton *et al.*, 2011).

En 2012, une étude transversale menée par Raverot *et al.* (2012) dans une maternité des Hospices Civils de Lyon a permis de mesurer l'iodurie chez 228 femmes enceintes et de comparer les paramètres de la fonction thyroïdienne (TSH, T4 libre, anticorps anti-peroxydase et thyroglobuline) à ceux d'une population témoin (hommes et femmes non enceintes).

L'iodurie médiane estimée chez les femmes enceintes était de 81 µg/L (IC 95 % [8 ; 832]) ce qui a conduit les auteurs à estimer que 77 % des sujets étaient en déficit iodé, sur la base d'un seuil à 150 µg/L. Après ajustement sur l'âge maternel et le nombre de semaines de grossesse, l'iodurie n'était pas significativement corrélée aux paramètres de la fonction thyroïdienne. Les teneurs en thyroglobuline sérique étaient plus élevées chez les femmes enceintes que chez les témoins.

En conclusion, les résultats des diverses études menées en France montrent que la prévalence du déficit en iode chez la femme enceinte est fréquente.

3.5.4. Statut iodé de l'enfant âgé de moins de un an en France

Peu d'études sont disponibles en France sur le statut iodé du jeune enfant.

Dans le cadre d'une étude descriptive sur le statut en iode menée par Pouessel *et al.* (2003) auprès de 160 enfants (93 garçons, 67 filles) âgés de 10 jours à 6 ans examinés par la protection maternelle et infantile (PMI) de l'agglomération de Lille, les concentrations en iode ont été mesurées dans des échantillons d'urine prélevés le jour de la consultation. La médiane des ioduries était de 196 µg/L (4 - 1 042 µg/L) et 76 % des enfants présentait une iodurie > 100 µg/L. Parmi les 24 % d'enfant présentant un déficit en iode, 17 % avaient un déficit faible (entre 50 et 99 µg/L), 5 % un déficit modéré (entre 20 et 49 µg/L) et 2 % présentait une carence en iode (< 20 µg/L).

Bien qu'il n'existe pas de valeurs de référence de l'iodurie définissant un statut en iode normal avant l'âge de 3 ans, Delange *et al.* (2001) ont proposé, à partir des apports recommandés en iode (90 µg/j) et de la diurèse horaire, de définir un statut en iode normal par une iodurie comprise entre 180 et 200 µg/L dans cette classe d'âge. Sur cette base, le statut en iode de ces enfants était satisfaisant en dehors de la classe d'âge de 6 à 24 mois (iodurie médiane : 159,5 µg/L) (Pouessel *et al.*, 2003).

En 2005, ces mêmes auteurs ont mené une étude prospective destinée à évaluer l'iodurie et le taux de TSH de tous les enfants de moins de 1 an examinés dans le secteur de pédiatrie polyvalente du CHRU de Lille entre le 1^{er} janvier et le 31 mai.

Quatre-vingt quinze (soit 83 %) des 114 enfants hospitalisés pendant cette période ont ainsi bénéficié d'un dosage de l'iodurie et 60 % d'un dosage de TSH.

Les résultats ont mis en évidence une médiane de l'iodurie égale à 328 µg/L (étendue : 12 - 1580 µg/L). Parmi ces 95 nourrissons, 24 (soit 25 %) présentaient un excès en iode (iodurie > 400 µg/L), tandis que 19 (20 %) présentaient un déficit en iode (iodurie < 100 µg/L). Parmi ces derniers, 5 présentaient une carence importante en iode (iodurie < 20 µg/L).

L'analyse statistique n'a pas mis en évidence de lien significatif entre le statut en iode et les paramètres suivants : antécédents familiaux de maladie thyroïdienne, prise de médicaments par la mère pendant la grossesse, terme de la grossesse, mode d'accouchement, catégorie socio-professionnelle des parents, âge, sexe, mode d'alimentation, statut nutritionnel de l'enfant et existence d'une maladie chronique. Par ailleurs, il n'existait pas d'élévation anormale du taux de TSH chez les nourrissons présentant un déficit en iode et les auteurs de cette étude n'ont pas montré d'association entre un déficit en iode et la survenue d'une hypothyroïdie chez l'enfant (Pouessel *et al.*, 2008).

En conclusion, d'après l'étude ENNS 2006-2007, la population adulte résidant en France métropolitaine bénéficie d'un statut en iode adéquat au regard des critères de l'OMS.

Néanmoins, un déficit en iode est fréquent chez la femme enceinte. Chez les enfants âgés de moins de un an, les résultats disponibles, bien que peu nombreux, suggèrent que le statut en iode est adéquat pour 75 à 80 % des nourrissons étudiés. Aucune association entre les déficits en iode, observés chez 20 à 25 % des nourrissons étudiés, et la survenue d'hypothyroïdie n'a, par ailleurs, été mise en évidence.

3.6. Pertinence de la prise en compte des autres anions potentiellement goitrogènes présents dans l'environnement (nitrates, thiocyanates, ...) dans l'évaluation des risques sanitaires liés à l'ion perchlorate

3.6.1. Interaction des anions goitrogènes avec le thyrocyte

En raison de l'existence de plusieurs ions autres que l'ion perchlorate susceptibles d'inhiber l'incorporation des iodures au niveau du NIS, la question de la pertinence de la prise en compte de ces autres ions dits goitrogènes dans l'évaluation du risque sanitaire des ions perchlorate dans l'eau de boisson et les aliments se pose.

Il s'agit essentiellement des ions thiocyanate et nitrate dont la voie d'exposition majoritaire pour la population générale semble être l'ingestion d'aliments naturellement riches en ces composés. Le tabagisme est également une source d'exposition non négligeable aux thiocyanates (Schlienger *et al.*, 2003).

Certains auteurs proposent donc de prendre en compte la contribution de différents anions qui présentent une affinité pour le NIS dans le mécanisme de l'inhibition de l'incorporation de l'iode dans la thyroïde (De Groef *et al.*, 2006 ; Tarone *et al.*, 2010).

La quantification de la capacité relative de ces différents anions goitrogènes à inhiber l'incorporation des iodures au niveau du NIS s'appuie essentiellement sur les résultats de l'étude de Tonacchera *et al.* (2004) précédemment citée (*cf.* mécanisme d'action des ions perchlorate au niveau de la thyroïde).

À concentrations égales, l'affinité des anions pour le NIS serait, par ordre décroissant d'affinité : perchlorates (ClO_4^-) > thiocyanates (SCN^-) > iodures (I^-) >> nitrates (NO_3^-). Les ions perchlorate présentent donc la plus grande affinité pour le NIS comparativement aux autres ions dans les conditions expérimentales de l'étude de Tonacchera *et al.* (2004).

En conséquence, en cas de présence simultanée et à concentrations égales d'iodures et de nitrates, les iodures seront davantage transportés dans le thyrocyte que les nitrates. *A contrario*, en cas de présence simultanée et à concentrations égales d'iodures et de thiocyanates, ces derniers seront davantage transportés dans le thyrocyte.

Les résultats de cette étude sont toutefois présentés en considérant une concentration molaire équivalente pour chaque ion. Or, les concentrations de ces différents anions sont très différentes selon les compartiments environnementaux.

Par ailleurs, si les iodures, thiocyanates et nitrates présentent la même stœchiométrie du processus de transport au niveau du NIS (un anion pour deux ions sodium) ce n'est pas le cas de l'ion perchlorate (un ion perchlorate pour un ion sodium). D'un point de vue stœchiométrique, la capacité d'incorporation de l'iode est en effet supérieure à celle du perchlorate. Pour des concentrations extérieures au thyrocyte équivalentes et de l'ordre de la constante d'affinité pour le NIS (K_T), le rapport des concentrations entre l'extérieur et l'intérieur du thyrocyte ($[\text{anion}_{\text{ext}}]/[\text{anion}_{\text{int}}]$) est de 1/10 pour les perchlorates tandis qu'il est de 1/100 pour les iodures.

Ainsi, même si le modèle *in vitro* retenu par Tonacchera *et al.* (2004) est un modèle *a priori* pertinent pour étudier l'affinité de ces différents anions pour le NIS, le mode de calcul consistant à estimer une concentration équivalente en perchlorates conduit à retenir l'hypothèse réductrice selon laquelle l'effet d'un anion sur le thyrocyte se limite à sa seule affinité pour le NIS. Or le métabolisme de l'iode n'implique pas uniquement ce transporteur et d'autres effecteurs moins bien caractérisés que le NIS comme par exemple la pendrine peuvent présenter des sélectivités différentes en fonction des anions (Twyffels *et al.*, 2011). De plus, au-delà des différences d'affinités pour le NIS, ces anions présentent différents potentiels rédox pouvant influencer sur les formes oxydées de l'iodure et en conséquence, moduler également la régulation thyroïdienne.

En conclusion, le calcul d'une concentration équivalente en perchlorates pour prendre en compte l'affinité globale des ions perchlorate, iodure, thiocyanate et nitrate repose sur un paradigme qui consiste à considérer que l'interaction d'un anion avec le thyrocyte se résume à son interaction avec le seul transporteur NIS. Or la représentativité d'un tel modèle quant au fonctionnement biologique de la glande thyroïde n'est pas connue et rend l'extrapolation à l'Homme de ces résultats observés *in vitro* particulièrement difficile (Steinmaus *et al.*, 2011).

3.6.2. Exposition environnementale aux ions thiocyanate ou nitrate et altération de la fonction thyroïdienne chez l'Homme

Concernant les nitrates, l'étude menée en 2008 par l'Afssa sur la base de données nationales indique que les principaux aliments contributeurs à l'exposition de la population générale sont les légumes dits « concentrateurs » (60 % des apports) : salades, radis, petits pois, haricots verts et céleris branches. Les pommes de terre, légumes « non concentrateurs », mais fortement consommés, sont également des aliments qui contribuent à l'exposition par ingestion en représentant 13 % de ces apports. Pour l'eau de boisson, lorsque la concentration en ions nitrate est proche de 20 mg/L, les apports liés à l'eau représenteraient environ 10 % des apports de la population adulte française.

Si la concentration dans l'eau est de 50 mg/L (limite de qualité dans les EDCH), la contribution de l'eau serait alors 34 % de l'exposition aux nitrates (Afssa, 2008). Il n'y a toutefois pas d'homogénéité dans les résultats des études épidémiologiques ayant cherché à établir une association entre un effet thyroïdien et une exposition aux nitrates (Pearce et Bravervan, 2009).

Par ailleurs, les résultats d'une étude réalisée chez des volontaires sains exposés par l'eau de boisson pendant quatre semaines à l'équivalent de 15 mg.kg p.c.⁻¹ j⁻¹ de nitrate de sodium n'a pas montré de modification des paramètres thyroïdiens (Hunault *et al.*, 2007).

De plus, une des singularités de l'ion nitrate par rapport à l'ion thiocyanate et à l'ion perchlorate, est que le métabolisme des nitrates chez l'Homme implique une voie de synthèse endogène (la voie de la L-arginine). Cette particularité, ainsi que l'intrication des métabolismes des nitrates, des nitrites et de l'oxyde nitrique, rend donc particulièrement complexe l'estimation quantitative globale de l'exposition humaine à ces molécules.

Pour ce qui concerne les ions thiocyanate, il n'existe pas à ce jour de données nationales de contamination et d'exposition environnementales à ces ions. Certaines études ont montré qu'une alimentation riche en thiocyanates (par exemple des légumes de la famille des brassicacées⁵) contribue au développement de goitre dans des régions iodoprives (Vanderpas, 2006). Ces répercussions fonctionnelles ne sont toutefois effectives qu'en cas de carence iodée associée. Par ailleurs, quelle que soit sa teneur en thiocyanates, aucun aliment ne semble susceptible, en lui-même, d'entraîner un goitre ou une hypothyroïdie (Wemeau, 2010).

Une association entre l'exposition aux ions thiocyanate présents dans la fumée de cigarette et l'apparition d'effets thyroïdiens (*i.e.* diminution des niveaux de TSH et augmentation du volume thyroïdien) chez l'Homme est également suggérée par certains auteurs. D'un point de vue clinique, le tabac a également été décrit comme un facteur de rechute de la maladie de Basedow traitée et d'aggravation ou de survenue de l'ophtalmopathie basedowienne (Schlienger *et al.*, 2003). Néanmoins, l'observation de ces effets thyroïdiens en lien avec la consommation de tabac ne sont probablement pas uniquement imputables aux ions thiocyanate.

⁵ famille de plantes ayant pour trait caractéristique quatre pétales en croix (anciennement crucifères, ex. le chou)

En conclusion, il est à ce jour difficile d'estimer l'affinité globale des différents anions goitrogènes (notamment ions iodure, perchlorate, nitrate et thiocyanate) avec le transporteur NIS du thyrocyte chez l'Homme et, par conséquent, l'impact de cette co-exposition sur l'altération de la fonction thyroïdienne.

3.7. Teneurs en ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine en France

Les teneurs en ions perchlorate dans les EDCH au niveau national sont issues des études suivantes :

- 1/ les résultats de la campagne nationale du laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) de l'Anses relative à l'analyse des ions perchlorate dans les EDCH ;
- 2/ les résultats des analyses réalisées par le LHN à partir d'échantillons prélevés par des membres de la Fédération Professionnelle des Entreprises de l'Eau (FP2E) sur des sites *a priori* vulnérables quant à la contamination des eaux par les ions perchlorate ;
- 3/ les résultats d'analyse des ions perchlorate dans les eaux brutes et traitées de la région Nord-Pas de Calais ;
- 4/ les résultats de concentration en ions perchlorate dans des échantillons d'eaux embouteillées commercialisées en France, à partir d'analyses réalisées par le LHN.

Chaque paragraphe présente des résultats analytiques issus d'un plan d'échantillonnage différent. Les résultats de la campagne nationale réalisée par le LHN sont issus des analyses en eaux brutes (CAP) et en eaux traitées (TTP) où les échantillons étaient appariés (un échantillon relatif à la qualité de l'eau brute apparié à un autre relatif à la qualité de l'eau traitée). Ce protocole d'échantillonnage rend possible une éventuelle analyse de l'efficacité du traitement de l'eau.

Pour ce qui concerne les résultats d'analyse dans les eaux brutes et traitées de la région Nord-Pas de Calais le protocole d'échantillonnage n'est pas renseigné et peut être différent en fonction de l'origine des données. Il n'est donc pas possible de comparer les résultats décrits en eaux brutes et en eaux traitées.

3.7.1. Résultats de la campagne nationale du Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (Anses)

La campagne génère 703 résultats concernant 436 communes. Plusieurs prélèvements ponctuels d'eaux brutes et d'eaux traitées ont été réalisés dans chaque département français. Le protocole d'échantillonnage est décrit dans l'instruction n°DGS/EA4/2011/229 du 14 juin 2011. Il consiste à prélever environ 300 couples d'échantillons eau brute / eau traitée selon une stratification régionale, avec, pour chaque département :

- La sélection du captage fournissant le débit le plus important de chaque département, ces captages ayant été sélectionnés par le LHN à partir des informations disponibles dans la base de données SISE-Eaux ;
- Un captage issu d'un tirage au sort aléatoire dans chaque département de la région ;
- Un site d'intérêt choisi par l'Agence régionale de santé (ARS) pour chaque département de la région en fonction de la vulnérabilité du site par rapport à d'autres substances émergentes (*cf.* instruction DGS précitée).

Les analyses ont été réalisées par chromatographie ionique 2D couplée à la spectrométrie de masse. La limite de détection (LD) est de 0,15 µg/L et la limite de quantification (LQ), de 0,5 µg/L.

Parmi les 703 résultats transmis par le LHN, 533 (76 %) correspondent à des résultats non quantifiés.

La répartition des résultats disponibles en fonction du type d'installation est précisée par le tableau II.

Tableau II : Répartition des résultats disponibles en fonction du type d'installation (CAP : captage ; TTP : sortie d'installation de traitement ; UDI : unité de distribution)

| CAP | TTP | UDI |
|------------|------------|------------|
| 384 | 299 | 20 |

La répartition des résultats disponibles en eaux brutes (i.e. type d'installation captage ou CAP) en fonction du type d'eau est précisée dans le tableau III.

Tableau III : Répartition des résultats disponibles en fonction du type d'eau pour les eaux brutes (CAP) (ESO : eau souterraine ; ESU : eau de surface ; EMI : eau mixte ; MER : eau de mer)

| ESO | ESU | EMI | MER |
|------------|------------|------------|------------|
| 237 | 144 | 1 | 2 |

La figure 3 représente la répartition des teneurs en ions perchlorate des échantillons issus de captages (CAP) et de sortie d'installation de traitement (TTP). Ces résultats mettent en évidence :

- des teneurs en perchlorates inférieures à 0,5 µg/L pour les trois quarts des échantillons analysés ;
- environ 2 % des échantillons présentent une teneur en perchlorates supérieure à 4 µg/L ;
- aucun échantillon d'eau traitée et trois échantillons d'eau de captage (représentant 1 % des captages analysés) présentent une teneur en perchlorates supérieure à 15 µg/L ;
- la teneur maximale observée lors de cette campagne est de 22 µg/L pour les captages et 13 µg/L pour les eaux traitées.

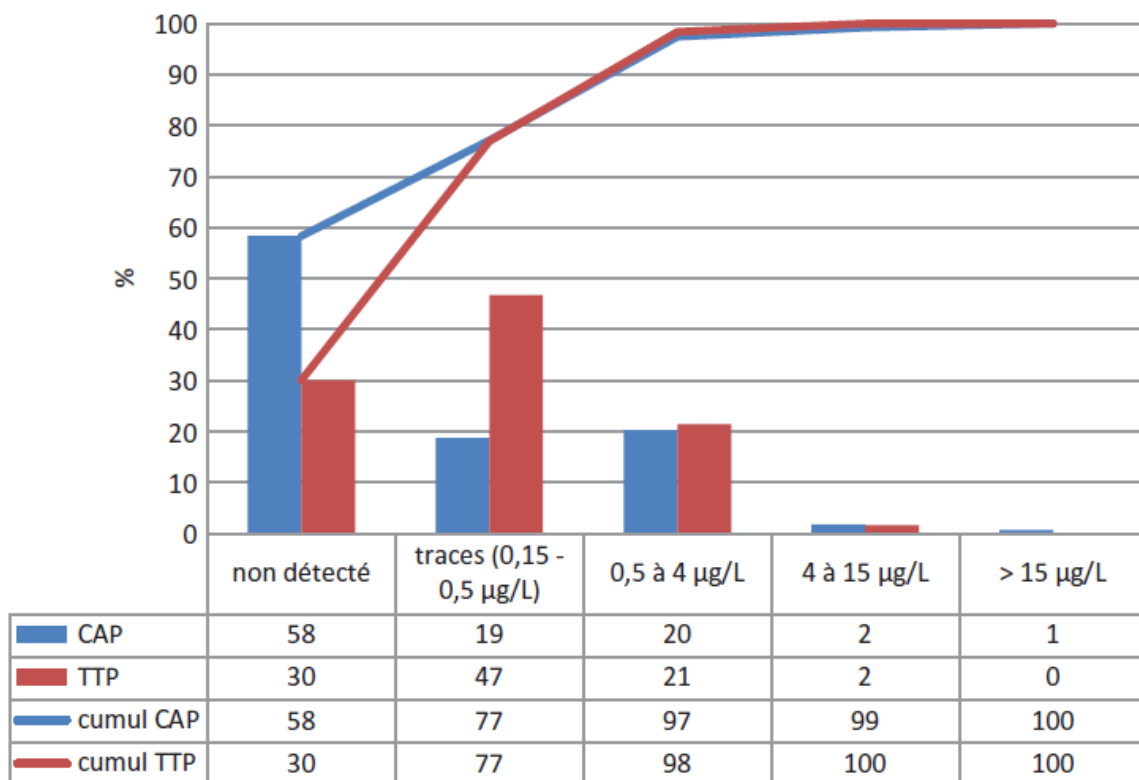


Figure 3 : Répartition en pourcentage des teneurs en perchlorates des échantillons issus de captages (CAP) et de sorties d'installation de production d'EDCH (TTP).

On peut noter que les eaux traitées présentent plus fréquemment des traces de perchlorates que les captages, illustrant ainsi un faible apport en perchlorate par la filière de traitement et notamment l'étape de chloration susceptible d'apporter des traces (entre 0,15 et 0,5 µg/L) de perchlorates conformément aux travaux décrits par SERDP (2005).

La figure 4 représente la répartition des teneurs en ions perchlorate en fonction de l'origine de l'eau des captages (eau superficielle / eau souterraine). Il apparaît que les teneurs mesurées dans les eaux souterraines sont légèrement supérieures à celles mesurées dans les eaux superficielles.

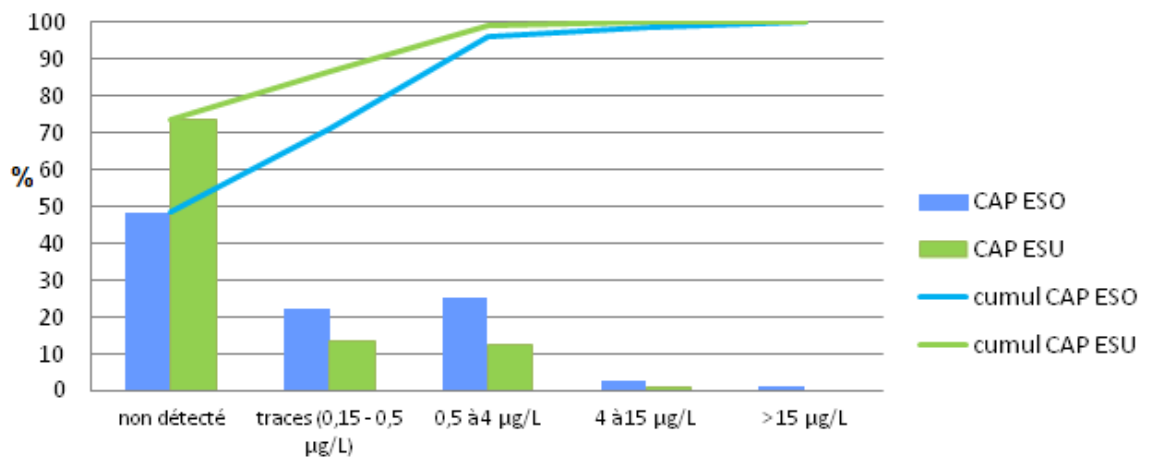


Figure 4 : Répartition en pourcentage des teneurs en ions perchlorate des échantillons issus de captages en fonction de l'origine de l'eau (eaux souterraines : ESO / eaux superficielles : ESU)

Les figures 5 et 6 représentent les distributions spatiales en France métropolitaine des concentrations en ions perchlorate dans les eaux pour les deux types d'installation que sont les captages et les sorties d'installations de traitement des eaux.

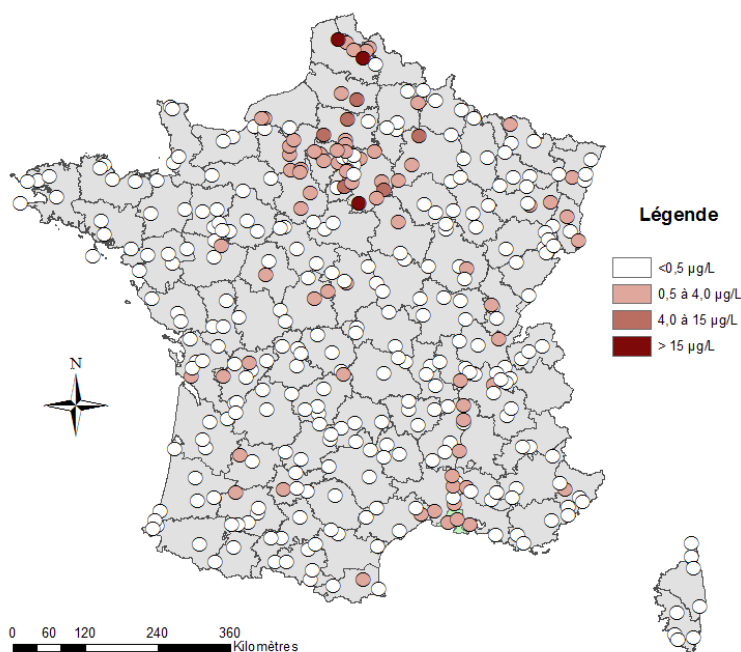


Figure 5 : Carte des teneurs en ions perchlorate en France métropolitaine par classes de concentration (en µg/L) au niveau des captages d'eaux brutes mesurées par échantillon ponctuel au cours de la campagne réalisée entre octobre 2011 et mai 2012 par le laboratoire d'hydrologie de Nancy de l'Anses (LHN)

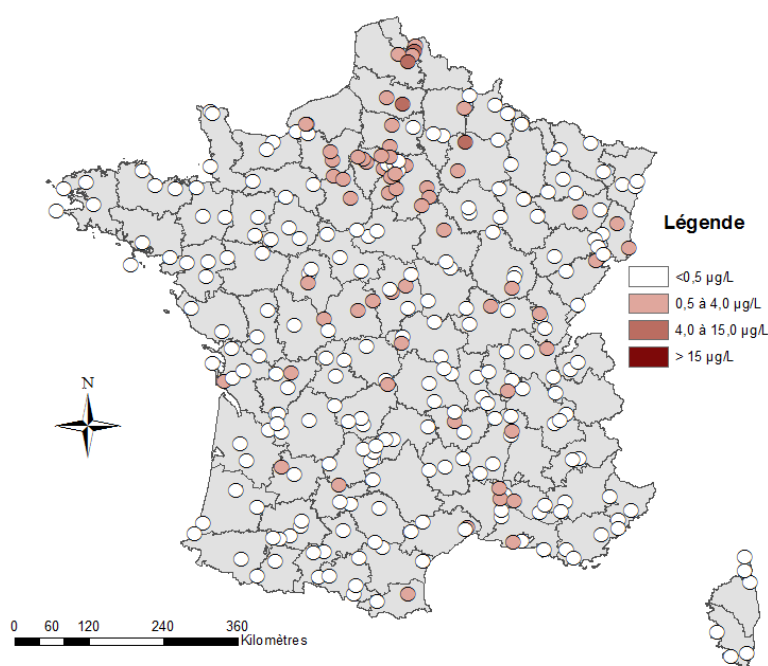


Figure 6 : Carte des teneurs en ions perchlorate en France métropolitaine par classes de concentration (en µg/L) au niveau des sorties d'installations de traitement mesurées par échantillon ponctuel au cours de la campagne réalisée entre octobre 2011 et mai 2012 par le laboratoire d'hydrologie de Nancy de l'Anses (LHN)

Trois résultats parmi 703 présentent une concentration en ions perchlorate supérieure à 15 µg/L et concernent les régions Ile de France et Nord Pas-de-Calais.

3.7.2. Résultats de la campagne menée en 2012 par la Fédération Professionnelle des Entreprises de l'Eau (FP2E).

Les producteurs privés d'eau potable *via* la FP2E ont procédé à des prélèvements d'eaux brutes et traitées dans 33 départements de France métropolitaine pour lesquels les ions perchlorate ont été analysés avec une analyse de concentration en ion perchlorate par échantillon d'eau prélevé. Les analyses ont été réalisées par le LHN par chromatographie ionique 2D couplée à la spectrométrie de masse avec une LD de 0,15 µg/L et une LQ de 0,5 µg/L.

124 résultats sont ainsi exploitables (4 prélèvements issus de la demande de l'ARS Nord-Pas de Calais ; 51 prélèvements réalisés par la « Lyonnaise des Eaux », 12 issus de prélèvements réalisés par la « Saur » et 57 issus de prélèvements réalisés par « Véolia »).

73 de ces 124 résultats (soit 59 %) sont inférieurs à la limite de quantification.

La répartition des résultats disponibles en fonction du type d'installation est précisée par le tableau IV.

Tableau IV : Répartition des résultats disponibles en fonction du type d'installation (CAP : captage ; TTP : sortie d'installation de traitement ; UDI : unité de distribution)

| CAP | TTP | UDI |
|-----|-----|-----|
| 66 | 57 | 1 |

Les figures 7 et 8 représentent la répartition des teneurs en ions perchlorate pour les deux campagnes d'échantillonnages (campagne nationale et campagne FP2E) respectivement pour les eaux des captages et les eaux de sortie d'installations de traitement.

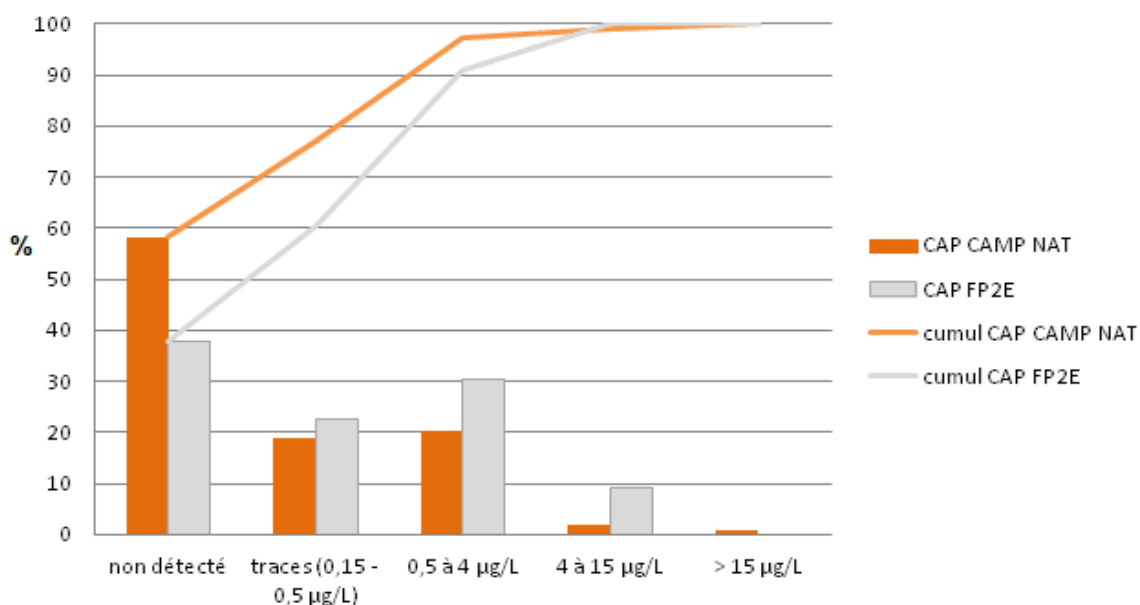


Figure 7 : Comparaison des occurrences en ions perchlorate dans les eaux des captages (CAP) exprimées en pourcentage entre la campagne nationale et la campagne FP2E

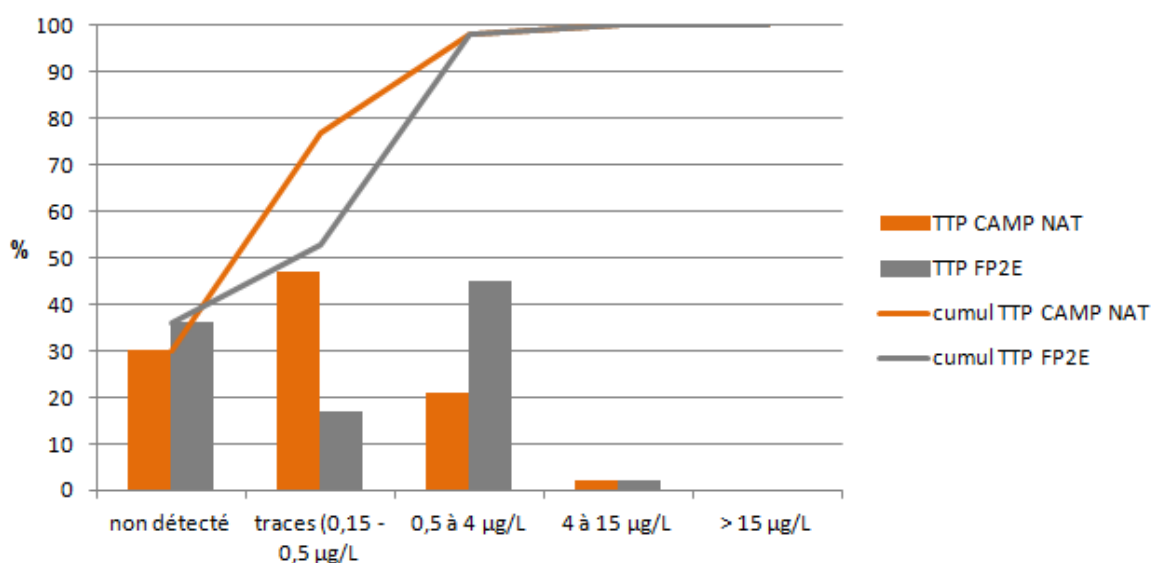


Figure 8 : Comparaison des occurrences en ions perchlorate dans les eaux en sortie d'installations de traitement (TTP) exprimées en pourcentage entre la campagne nationale et la campagne FP2E

Les résultats de contamination des eaux par les ions perchlorate ont été renseignés en fonction du contexte environnemental, selon six modalités : zones de bombardement (A), sites militaires (B), activités minières (C), activités industrielles (D), activités agricoles (E) et autres contextes (F).

Le tableau V présente les concentrations moyennes et les écarts-types des concentrations en perchlorates dans les eaux brutes ou distribuées selon ces six modalités.

Tableau V : répartition des concentrations moyennes et écarts-types des concentrations⁶ en ions perchlorate dans les eaux brutes ou distribuées selon le contexte environnemental.

| Modalité | N | Moyenne (µg/L) | Écart-type (µg/L) |
|------------------------------------|-----------|----------------|-------------------|
| A - Bombardements | 20 | 0,60 | 0,22 |
| B - Sites militaires | 12 | 1,37 | 1,32 |
| C - Activités minières | 4 | 0,50 | 0,00 |
| D - Activités industrielles | 47 | 1,07 | 1,24 |
| E - Activités agricoles | 27 | 1,23 | 1,37 |
| F - Autres | 7 | 1,32 | 1,40 |

Les niveaux de perchlorates retrouvés dans au moins un des groupes sont différents de ceux des autres au seuil de risque de 2%.

Aucun résultat ne présente de concentration supérieure à 15 µg/L.

⁶ Pour le calcul des moyennes et des écarts-types, les concentrations en ions perchlorate inférieures à la limite de quantification sont estimées égales à cette limite.

3.7.3. Résultats de concentration en ions perchlorate dans les eaux du Nord-Pas de Calais

Dans ce paragraphe, des résultats d'analyse en ions perchlorate sont renseignés par :

- l'ARS Nord-Pas de Calais ;
- la communauté urbaine de Lille ;
- la société Eaux du Nord (groupe Lyonnaise des Eaux) ;
- la société Véolia.

Les méthodes d'analyse des ions perchlorate dans les eaux peuvent être différentes selon l'origine des données transmises. Les performances des méthodes analytiques utilisées pour le dosage des perchlorates dans les eaux ont été évaluées à travers un essai inter-laboratoires organisé par le LHN fin 2012. Les données d'occurrence en EDCH présentées dans ce présent avis sont toutes issues de laboratoires ayant participé à cet essai.

Cet essai inter-laboratoires a mis en évidence :

- des incertitudes inter-laboratoires de l'ordre de 50 % à des valeurs proches de la limite de quantification et de l'ordre de 30 % à une teneur de 15 µg/L ;
- l'absence de difficulté analytique, d'effet méthode, ou d'effet matrice susceptible d'entraîner un biais sur les résultats ;
- des LQ variant de 0,5 µg/L à 4 µg/L selon les techniques analytiques utilisées et dans la plupart des cas inférieures ou égales à 1 µg/L.

Les méthodes analytiques utilisées ont par conséquent été considérées comme étant adaptées aux objectifs fixés.

Les protocoles d'échantillonnage ne sont pas renseignés et peuvent être différents en fonction de l'origine des données. Il n'est donc pas possible de comparer les résultats décrits en eaux brutes et en eaux traitées comme cela a été décrit pour les résultats issus de la campagne nationale du LHN, qui prévoyait un prélèvement en eau brute et un prélèvement en eau traitée pour chaque station de traitement sélectionnée.

Par ailleurs, les résultats transmis concernent une période s'étendant de l'été 2011 au printemps 2012. Les informations présentées dans ce paragraphe relatives à la qualité des eaux pour les ions perchlorate dans la région Nord-Pas de Calais ne sont donc pas exhaustives.

Enfin, pour décrire les distributions des teneurs en ions perchlorate dans les eaux brutes et traitées, les teneurs inférieures à la LQ ont été estimées égales à la moitié de cette limite, compte tenu d'un taux de censure inférieur à 60 % (cf. recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé - OMS - GEMS-Food Euro 1995).

Analyses réalisées par l'ARS Nord-Pas de Calais

L'ARS du Nord-Pas de Calais a réalisé entre octobre 2011 et mars 2012 des prélèvements d'eau dans 204 communes (225 points de prélèvements). Ces prélèvements ont permis de récolter 253 résultats. Parmi ceux-ci, 35 (soit 14 %) correspondaient à des résultats non quantifiés, avec une LQ de 0,5 µg/L.

La répartition des résultats disponibles en fonction du type d'installation est précisée par le tableau VI et la distribution de la concentration en ions perchlorate en eau brute et en eau traitée dans le tableau VII.

Tableau VI : Répartition des résultats disponibles en fonction du type d'installation (CAP : captage ; MCA : mélange de captages ; TTP : sortie d'installation de traitement ; UDI : unité de distribution)

| CAP | TTP | UDI |
|-----|-----|-----|
| 25 | 115 | 113 |

Tableau VII : Distribution de la concentration en ions perchlorate en eau brute et en eau traitée dans la région Nord-Pas de Calais, à partir des données issues d'analyses réalisées par l'ARS Nord-Pas de Calais entre octobre 2011 et mars 2012 ($\mu\text{g/L}$)

| Type d'eau | n | P5 | P25 | médiane | moyenne | P75 | P95 | Max |
|---------------|-----|------|------|---------|---------|-----|-----|-----|
| Eaux brutes | 25 | 0,25 | 0,25 | 0,6 | 3,3 | 5,5 | 11 | 17 |
| Eaux traitées | 228 | 0,3 | 1,3 | 2,7 | 7 | 7,7 | 30 | 77 |

Huit résultats sont supérieurs à $4 \mu\text{g/L}$ et un résultat est supérieur à $15 \mu\text{g/L}$ pour les eaux brutes.

Pour les EDCH, 85 résultats sont supérieurs à $4 \mu\text{g/L}$ et 28 résultats sont supérieurs à $15 \mu\text{g/L}$.

Analyses réalisées entre septembre 2011 et janvier 2012 par la communauté urbaine de Lille (LMCU)

Suite aux prélèvements d'eau réalisés entre septembre 2011 et janvier 2012 sur 6 communes (13 points de prélèvement d'eau brute) 142 résultats de teneurs en perchlorates ont été transmis par la Communauté Urbaine de Lille Métropole (LMCU). Parmi ceux-ci, 6 résultats (soit 4 %) correspondent à des résultats non quantifiés, avec une valeur de LQ de $0,5 \mu\text{g/L}$.

La répartition des résultats disponibles en fonction du type d'installation est précisée par le tableau VIII et la distribution de la concentration en en eau brute par le tableau IX.

Tableau VIII : Répartition des résultats disponibles en fonction du type d'installation (CAP : captage ; MCA : mélange de captages)

| CAP | MCA |
|-----|-----|
| 71 | 71 |

Tableau IX : Distribution de la concentration en ions perchlorate en eau brute, à partir des résultats d'analyses transmis par la Communauté Urbaine de Lille entre septembre 2011 et janvier 2012 ($\mu\text{g/L}$)

| Type d'eau | n | P5 | P25 | médiane | moyenne | P75 | P95 | Max |
|-------------|-----|-----|-----|---------|---------|-----|-----|-----|
| Eaux brutes | 142 | 1,9 | 3,3 | 4 | 4,4 | 4,8 | 8,6 | 14 |

Parmi ces 142 résultats d'analyses qui ne concernent que des échantillons d'eaux brutes, 64 sont supérieurs à $4 \mu\text{g/L}$ et aucun n'est supérieur à $15 \mu\text{g/L}$.

Analyses réalisées par la société Eaux du Nord (Lyonnaise des eaux)

Suite aux prélèvements d'eaux réalisés entre août 2011 et février 2012 sur 66 communes du Nord-Pas de Calais (soit 211 points de prélèvement), 814 résultats de teneurs en perchlorates ont été fournis par la société Eaux du Nord (Lyonnaise des eaux). Sur ces 814 résultats, 161 (soit 20 %) correspondaient à des résultats non quantifiés.

Parmi ces résultats non quantifiés :

- 131 résultats sont inférieurs à une LQ de 1 µg/L ;
- 30 résultats sont inférieurs à une LQ de 2 µg/L.

La répartition des résultats disponibles en fonction du type d'installation est précisée par le tableau X et la distribution de la concentration en ions perchlorate en eau brute et en eau traitée par le tableau XI.

Tableau X : Répartition des résultats disponibles en fonction du type d'installation (CAP : captage ; MCA : mélange de captages ; TTP : sortie d'installation de traitement ; UDI : unité de distribution)

| CAP | MCA | TTP | UDI |
|-----|-----|-----|-----|
| 437 | 40 | 261 | 76 |

Tableau XI : Distribution de la concentration en ions perchlorate en eau brute et en eau traitée dans la région Nord-Pas de Calais, à partir des données issues d'analyses réalisées par la société Lyonnaise des Eaux entre août 2011 et février 2012 (µg/L)

| Type d'eau | n | P5 | P25 | médiane | moyenne | P75 | P95 | Max |
|---------------|-----|-----|-----|---------|---------|-----|-----|-----|
| Eaux brutes | 477 | 0,5 | 1 | 4,3 | 7,1 | 11 | 25 | 35 |
| Eaux traitées | 337 | 0,5 | 2,1 | 3,4 | 3,7 | 3,9 | 8,7 | 28 |

251 résultats sur 477 sont supérieurs à 4 µg/L pour les eaux brutes.

75 résultats sur 337 sont supérieurs à 4 µg/L pour les eaux traitées.

60 résultats sont supérieurs à 15 µg/L pour les eaux brutes. 3 communes étaient concernées : Bouchain (8 résultats supérieurs à 15 µg/L), Wavrin (1 résultat supérieur à 15 µg/L) et Flers en Escrebieux (51 résultats supérieurs à 15 µg/L). Deux résultats sont supérieurs à 15 µg/L pour les eaux traitées, relatifs à la commune de Flers en Escrebieux.

Analyses réalisées par la société Véolia

Suite aux prélèvements réalisés entre octobre 2011 et janvier 2012 sur 67 communes du Nord-Pas de Calais (soit 99 points de prélèvement), 180 résultats de teneurs en perchlorates ont été fournis par la société Véolia. Sur ces 180 résultats, 20 (soit 11 %) correspondaient à des résultats non quantifiés.

Parmi ces résultats non quantifiés :

- 11 résultats sont inférieurs à une LQ de 0,5 µg/L ;
- 9 résultats sont inférieurs à une LQ de 1 µg/L.

La répartition des résultats disponibles en fonction du type d'installation est précisée par le tableau XII et la distribution de la concentration en ion perchlorate en eau brute et en eau traitée dans le tableau XIII.

Tableau XII : Répartition des résultats disponibles en fonction du type d'installation (CAP : captage ; TTP : sortie d'installation de traitement ; UDI : unité de distribution)

| CAP | TTP | UDI |
|-----|-----|-----|
| 107 | 29 | 44 |

Tableau XIII : Distribution de la concentration en ions perchlorate en eau brute et en eau traitée dans la région Nord-Pas de Calais, à partir des données issues d'analyses réalisées par la société Véolia entre octobre 2011 et janvier 2012 ($\mu\text{g/L}$)

| Type d'eau | n | P5 | P25 | médiane | moyenne | P75 | P95 | Max |
|---------------|-----|-----|-----|---------|---------|-----|-----|-----|
| Eaux brutes | 107 | 0,3 | 3 | 8,9 | 13,5 | 26 | 37 | 67 |
| Eaux traitées | 73 | 0,5 | 4,2 | 14 | 16,7 | 27 | 38 | 50 |

75 résultats sont supérieurs à 4 $\mu\text{g/L}$ pour les eaux brutes. 55 résultats sont supérieurs à 4 $\mu\text{g/L}$ pour les eaux traitées.

34 résultats sont supérieurs à 15 $\mu\text{g/L}$ pour les eaux brutes. 33 résultats sont supérieurs à 15 $\mu\text{g/L}$ pour les eaux traitées. Parmi ces résultats en eaux traitées, 19 concernent la ville de Douai.

Autres informations

Une cartographie de la contamination régionale des eaux transmise par l'ARS Nord-Pas de Calais incluant des données plus récentes figure en *annexe 6*.

3.7.4. Description de résultats de concentration en ions perchlorate dans des échantillons d'eaux embouteillées commercialisées en France

Le laboratoire d'hydrologie de Nancy de l'Anses (LHN) a analysé les ions perchlorate dans des échantillons d'eaux embouteillées commercialisées en France correspondant à 71 eaux minérales naturelles (EMN), 5 eaux rendues potables par traitement (EPRT) et 72 eaux de source (ES) (étude LHN 2013). Les analyses ont été conduites par chromatographie ionique 2D couplée à la spectrométrie de masse. La LD est de 0,15 $\mu\text{g/L}$ et la LQ de 0,5 $\mu\text{g/L}$.

La figure 9 présente le nombre de sources d'eaux utilisées pour produire de l'eau embouteillée par classes de concentration en ions perchlorate et par types d'eau.

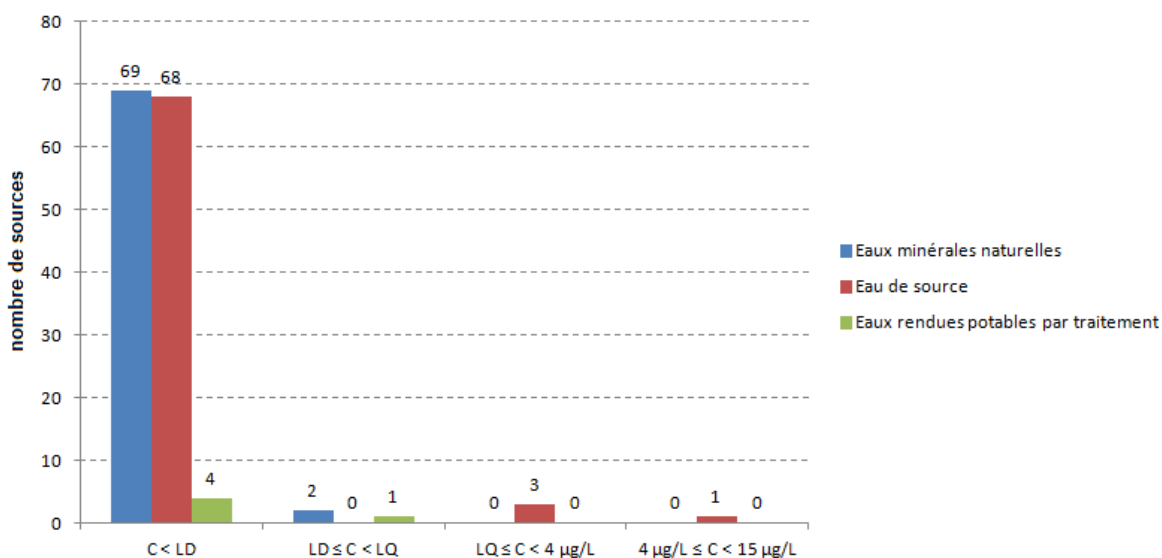


Figure 9 : Répartition du nombre de sources d’eaux embouteillées en fonction de classes de concentration en ions perchlorate dans les eaux et de types d’eau.

Parmi les 72 eaux de source analysées, la teneur maximale en ions perchlorate est de 6 µg/L (n = 1), les autres valeurs quantifiées (n = 3) restant inférieures à 2 µg/L.

Pour les autres types d’eaux embouteillées (eaux minérales naturelles et eaux rendues potables par traitement), aucune marque ne présente de teneur en ions perchlorate supérieure à la LQ (0,5 µg/L).

3.7.5. Conclusions

La campagne nationale d’analyse réalisée par le LHN a permis de dresser un état des lieux des niveaux de concentration en ions perchlorate avec un taux de couverture d’environ 25 % de l’eau de consommation produite en France. Les résultats, obtenus à partir d’une analyse pour chacun des deux échantillons par site relatif à une installation de traitement (eau brute et eau traitée) avec environ trois sites par département, mettent en évidence :

- pour les ressources : des teneurs inférieures à 4 µg/L dans 97 % des cas et inférieures à 15 µg/L dans 99 % des cas ;
- pour les eaux traitées : des teneurs inférieures à 4 µg/L dans 98 % des cas et inférieures à 15 µg/L dans 100 % des cas.

La contamination en perchlorates des EDCH et des ressources reste très localisée et concerne principalement les régions Nord-Pas de Calais⁷ et Picardie, situées au voisinage de zones de combat ou de stockage de munitions de la première guerre mondiale. L’origine de la contamination des eaux par les ions perchlorate est très probablement expliquée par ces utilisations historiques mais cette explication n’exclut pas d’autres hypothèses (salpêtre chilien ou activités industrielles par exemple).

⁷ Région dans laquelle des concentrations en ions perchlorates dans les EDCH de l’ordre de 50 µg/L ont pu être mesurées.

La campagne complémentaire relative à un échantillonnage mené par la FP2E avec pour objectif la mise en évidence de l'influence de différents contextes environnementaux sur les teneurs en ions perchlorate dans les eaux n'a néanmoins pas mis en évidence de concentration supérieure à 15 µg/L.

Les teneurs en ions perchlorate sont inférieures à 4 µg/L pour plus de 99 % des sources analysées par le LHN en 2013 (n = 148) utilisées pour produire de l'eau embouteillée commercialisée en France.

3.8. Teneurs en ions perchlorate dans les laits infantiles commercialisés en France

3.8.1. Résultats issus du plan de surveillance national sur les laits infantiles

Les données de contamination par les ions perchlorate des laits infantiles commercialisés en France sont issues du plan de surveillance réalisé par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) en 2012 à la demande de l'Anses.

Un total de 67 échantillons représentatifs des laits commercialisés sur le territoire national⁸ a été analysé par le service commun des laboratoires (SCL) de Strasbourg (DGCCRF et direction générale des douanes et droits indirects (DGDDI)) par CLHP/SM/SM selon la méthode décrite par la FDA (version révisée de 2005). L'incertitude de mesure élargie était de l'ordre de 60 % pour des teneurs en ions perchlorate proches de la LQ de 2 µg/L. La méthode analytique utilisée par le SCL pour le dosage des perchlorates dans les laits infantiles a fait l'objet d'un essai inter-laboratoire concluant, organisé par l'Anses en 2013.

Dans le cadre de ce plan de surveillance, les analyses ont été réalisées sur le produit tel que consommé après reconstitution avec de l'eau sans perchlorates selon le mode d'emploi du fabricant. Parmi les 67 échantillons disponibles figuraient : 24 préparations 1^{er} âge, 29 préparations 2^e âge (lait de suite) et 14 « laits de croissance ».

Trente deux échantillons présentaient des valeurs supérieures ou égales à la LQ du laboratoire (2 µg/L). Les données censurées (i.e. non quantifiées⁹) ont été traitées en suivant les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS-GEMS-Food Euro 1995). Dans cette étude, le taux de censure étant inférieur à 60 % (52 %), les valeurs non quantifiées ont donc été estimées égales à la moitié de la LQ (cf. hypothèse moyenne ou *middle bound* (MB)).

Les résultats de ces analyses, présentés dans le tableau XIV, mettent en évidence que les teneurs moyennes en ions perchlorate dans les laits infantiles commercialisés en France sont égales, respectivement, à 1,8 et 2,8 µg/L pour les laits 1^{er} âge et 2^e âge. Ces résultats sont en cohérence avec ceux publiés par Schier *et al.*, en 2010 sur les laits infantiles à base de lait de vache contenant du lactose (cf. teneur moyenne estimée à 1,72 µg/L).

⁸ Les laits échantillonnés dans le cadre de ce plan de surveillance (cf. dénomination et marques) sont des laits qui selon l'étude de consommation TNS-SOFRES de 2005 et d'après les données d'achat KantarWorpanel 2009 sont : 1/ déclarés être consommés par plus de 5 % des enfants ou 2/ contribuent à 90 % de la diète totale et 3/ représentent 80 % des parts de marché.

⁹ Valeurs inférieures à la limite de quantification (LQ) et supérieures à la limite de détection (LD)

La teneur moyenne en ions perchlorate mesurée dans les laits de croissance reconstitués commercialisés en France est de 7,0 µg/L. Elle est du même ordre de grandeur que celle publiée par l'US Food and Drug Administration (US-FDA) entre 2004 et 2005 (Murray *et al.*, 2008) dans le lait destiné aux adultes (cf. 5,8 µg/kg p.f. sur la base de 125 analyses) et de celle communiquée à l'Anses par le Syndicat Français des Aliments de l'Enfance (Alliance 7) pour les poudres de lait pour adulte (Tableau XV).

Tableau XIV : Teneurs en ions perchlorate dans les laits infantiles reconstitués commercialisés en France (DGCCRF)

| | Nombre d'échantillons analysés (N) | N < LQ* | N > LQ* | Teneur moyenne en ions perchlorate (µg/L) estimée selon l'hypothèse « Middle bound » (MB**) | Teneurs minimales et maximales en ions perchlorate (µg/L) si N > LQ |
|---|------------------------------------|---------|---------|---|---|
| Lait 1 ^{er} âge (0–6 mois) | 24 | 19 | 5 | 1,8 | 2,0 – 8,7 |
| Lait 2 ^e âge (6 mois - 1 an) | 29 | 15 | 14 | 2,8 | 2,0 – 10,2 |
| Lait de croissance (> 1 an) | 14 | 1 | 13 | 7,0 | 3,0 – 12,8 |

* LQ = 2 µg/L (Limite de quantification analytique)

** MB : les valeurs non quantifiées sont estimées à la moitié de la valeur de la LQ

3.8.2. Résultats publiés par le Syndicat Français des Aliments de l'Enfance (Alliance 7)

Les résultats de teneurs en ions perchlorate mesurées, en 2012, dans les laits infantiles commercialisés par les industriels des aliments de l'enfance au niveau international figurent dans le tableau XV.

Parmi les 33 échantillons de laits infantiles analysés, seuls 7 provenaient de laits infantiles commercialisés en France. Dans ces 7 échantillons les teneurs en ions perchlorate étaient inférieures à la LD.

Les teneurs en ions perchlorate les plus élevées ont été observées dans les laits en provenance d'Asie avec des valeurs maximales de, respectivement, 30 et 20 µg/kg dans les laits 1^{er} âge et 2^e âge. Ces laits, présentant les plus fortes teneurs en ions perchlorate, ne sont pas commercialisés en France.

Par ailleurs, les trois résultats obtenus sur les laits en poudre pour adulte commercialisés en France sont du même ordre de grandeur que ceux observés pour les laits de croissance analysés par le Service Commun des Laboratoires (Tableau XV).

Tableau XV : Teneurs en ions perchlorate dans les laits infantiles commercialisés au niveau international – résultats décrits par les industriels des aliments de l'enfance (Alliance 7)

| | Nombre d'échantillons analysés (N) | Nombre de données françaises | N < LQ* | N > LQ* | Teneur moyenne en ions perchlorate (µg/L) estimée selon l'hypothèse "Middle bound" (MB**) | Teneurs minimales et maximales en ions perchlorate (µg/L) si N > LQ |
|---|------------------------------------|------------------------------|---------|---------|---|---|
| Lait 1 ^{er} âge (0–6 mois) | 18 | 2 | 8 | 10 | 5,1 | 3,8 – 30 |
| Lait 2 ^{ème} âge (6 mois - 1 an) | 15 | 5 | 6 | 9 | 6,4 | 2,5 – 20 |
| Lait en poudre pour adulte | 3 | 3 | 0 | 3 | 8,9 | 6,1 – 13 |

* LQ = limite de quantification analytique
 ** MB : les valeurs non quantifiées sont estimées à la moitié de la valeur de la LQ

3.9. Évaluation des niveaux d'exposition aux ions perchlorate des enfants âgés de 0 à 6 mois sur la base des données de contamination renseignées au niveau national pour le lait infantile et l'eau de distribution

3.9.1. Niveaux d'expositions décrits dans la littérature

L'alimentation semble être la voie principale d'exposition aux perchlorates, la voie hydrique étant considérée comme minoritaire (Borjan *et al.*, 2011).

D'après les résultats obtenus dans le cadre d'une étude alimentaire, les produits laitiers apparaissent comme les aliments les plus contributeurs de l'exposition aux perchlorates (51 % de l'exposition pour les enfants de 1 à 2 ans et environ 20 % pour les adultes), suivis par les fruits et légumes (environ 25 % pour les enfants de 1 à 2 ans, et 40 % pour les adultes) (Murray *et al.*, 2008). Les quantités ingérées estimées sont de l'ordre de 0,35-0,39 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ pour les enfants de 1 à 2 ans, et de 0,08-0,11 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ pour les adultes (Borjan *et al.*, 2011).

Les résultats publiés dans une étude coréenne récente indiquent des niveaux d'exposition similaires : de 0,33 à 0,34 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ pour les enfants de 1 à 2 ans, et de 0,005 à 0,015 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ pour les adultes (Oh *et al.*, 2011).

Par ailleurs l'exposition aux ions perchlorate des nourrissons de 1 à 6 mois estimée à partir de données de contamination de laits en poudre montrent des dépassements possibles de la VTR de 0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ (Schier *et al.*, 2010).

Ces dépassements possibles de la VTR ont également été mis en évidence dans le cadre d'études d'imprégnation réalisées chez le nourrisson (*i.e.* mesure du taux de perchlorates urinaires des nourrissons). En 2011, Valentin-Blasini *et al.* ont en effet estimé que l'exposition moyenne des nourrissons aux ions perchlorate était de l'ordre de 0,255 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ et que certains nourrissons dépassaient la VTR de 0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ (Valentin-Blasini *et al.*, 2011). Il apparaît également, au travers de cette étude, que les enfants allaités sont sensiblement plus exposés que ceux nourris au lait infantile à base de lait de vache (expositions moyennes de, respectivement, 0,420 et 0,208 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹).

D'une manière générale, il semble que le lait maternel soit plus contaminé que le lait de vache, lui-même plus contaminé que le lait de soja. Toutefois, une forte variabilité intra- et inter-individuelle a été observée pour les teneurs en perchlorates dans le lait maternel (Kirk *et al.*, 2007).

Pour les légumes, ceux à grandes feuilles sont rapportés comme étant en règle générale plus contaminés (ex : laitue, épinards). Une accumulation des perchlorates dans les légumes à partir de l'eau d'irrigation a notamment été décrite dans les épinards (Ha *et al.*, 2011), et le facteur de bioconcentration a été estimé de 3 à 9 pour certains légumes asiatiques (Yang et Her, 2011).

La contribution des légumes à l'exposition aux perchlorates a été estimée entre 24 et 28 ng.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ au Canada pour toutes les tranches d'âge. Celle des fruits varie selon l'âge, de 17,1 ng.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ pour les enfants de 5 à 11 ans à 3,8 ng.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ pour les femmes de 18 à 34 ans (Wang *et al.*, 2009).

3.9.2. Niveaux d'exposition aux ions perchlorate estimé pour les enfants âgés de 0 à 6 mois résidant en France

L'exposition aux ions perchlorate des enfants de 0 à 6 mois résidant en France a été calculée en utilisant, d'une part, les données de consommation issues d'une enquête réalisée en 2005 par la société TNS-SOFRES¹⁰ pour le compte du Syndicat Français des Aliments de l'Enfance (SFAE) (Fantino et Gourmet, 2008) et, d'autre part, les données de contamination des laits infantiles par les ions perchlorate issues du plan de surveillance mis en œuvre par la DGCCRF en 2012 (cf. ci-dessus).

Calcul de l'exposition aux ions perchlorate

A partir des données de consommation individuelle et des teneurs en perchlorates mesurées dans les laits infantiles, l'exposition a été calculée selon l'équation suivante :

$$E_i = \sum_{k=1}^n \frac{C_{i,k} \times L_k}{PC_i}$$

Où E_i est l'exposition journalière totale de l'individu i ($\mu\text{g.kg p.c.}^{-1} \text{ j}^{-1}$), $C_{i,k}$ est la consommation moyenne journalière de l'aliment k par l'individu i (g.j^{-1}), L_k est la teneur¹¹ en ions perchlorate estimée dans l'aliment k (mg.kg p.f^{-1}), PC_i est la masse corporelle de l'individu i (kg) et n est le nombre total d'aliments consommés par l'individu i .

Résultats d'exposition aux ions perchlorate chez les enfants âgés de 0 à 6 mois

L'exposition aux ions perchlorate des nourrissons âgés de 0 à 6 mois a été estimée en France à $0,15 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1} \text{ j}^{-1}$ en moyenne sur la base d'une consommation journalière de 415 g.jour^{-1} de lait 1^{er} âge reconstitué dans une eau sans perchlorates (*Tableau XVI*).

¹⁰ Le recueil de ces données a été effectué au domicile de 713 enfants (âgés de 15 jours à 36 mois), selon la technique du carnet alimentaire sur trois jours consécutifs, repas par repas. Ont été inclus dans cette enquête, des nourrissons ou jeunes enfants non allaités au sein (ni exclusivement, ni partiellement) et ne fréquentant pas une crèche collective ou une école durant les trois jours suivant le recrutement.

¹¹ Contamination individuelle de l'aliment k si elle est disponible, ou contamination moyenne de sa catégorie (lait 1^{er} âge, lait 2^{ème} âge)

Tableau XVI : Exposition des enfants âgés de 0 à 6 mois aux ions perchlorate au travers de la seule consommation de laits infantiles commercialisées en France.

| Population générale des enfants âgés de 0 à 6 mois | | | | | |
|---|----------------|--|---|------|---------------------------|
| Aliment | Nb d'individus | Consommation moyenne de lait en g.jour ⁻¹ | Exposition aux ions perchlorate en µg/kg/jour | | Taux de consommateurs (%) |
| | | | moy | P95 | |
| lait 1 ^{er} âge | 251 | 415 | 0,15 | 0,36 | 51 |
| lait 2 ^e âge | 251 | 289 | 0,10 | 0,42 | 47 |

Le 95^e percentile représente les 5 % de nourrissons les plus exposés aux ions perchlorate.

Le taux de consommateur est le % d'individu consommateur de lait 1^{er} ou 2^{ème} au sein de la population générale (cf. N=251). Ces estimations ne prennent pas en compte l'apport éventuel d'ions perchlorate par l'eau de distribution.

Pour 5 % des nourrissons, l'exposition aux ions perchlorate était supérieure à 0,36 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹.

Ces estimations basées sur les teneurs en ions perchlorate mesurées dans les laits infantiles commercialisés en France sont du même ordre de grandeur que celles décrites aux États-Unis par Valentin-Blasini *et al.* en 2011 (cf. médiane = 0,16 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ et moyenne = 0,255 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹) et celles estimées par Schier *et al.* en 2010 (cf. moyenne égale à respectivement 0,25 et 0,19 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ pour les nourrissons âgés de 1 et ceux âgés 6 mois et 90^e percentile égal à respectivement 0,35 et 0,27 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ chez les nourrissons âgés de 1 et ceux âgés de 6 mois).

Elles sont en revanche inférieures à celles estimées dans l'avis de l'Anses du 18 juillet 2011 à partir des données de consommation issues des recommandations de la Société française de pédiatrie (Bocquet *et al.*, 2003) et des teneurs en ions perchlorate dans les poudres de lait rapportées dans l'étude Sud-coréenne qui étaient de 33 µg perchlorate /kg de poudre de lait (Her *et al.*, 2010).

Probabilité de dépassement de la VTR de 0,7 µg.kg p.c.⁻¹ jour⁻¹ chez les enfants âgés de 0 à 6 mois

Sur la base de ces différentes estimations d'exposition, il apparaît que, pour 95 % de la population des enfants âgés de 0 à 6 mois, la seule consommation de lait infantile ne conduit pas à un dépassement de la VTR de 0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ lorsque les biberons sont reconstitués avec une eau sans perchlorate (Figure 10) ou avec une eau contenant une concentration en ions perchlorate de 1 µg/L¹².

¹² Concentration moyenne en ions perchlorate dans l'eau calculée sur l'ensemble des données disponibles au niveau national à partir des 299 résultats en TTP et des 20 résultats en UDI de l'étude du LHN, en considérant les résultats non quantifiés égaux à la limite de quantification de 0,5 µg/L.

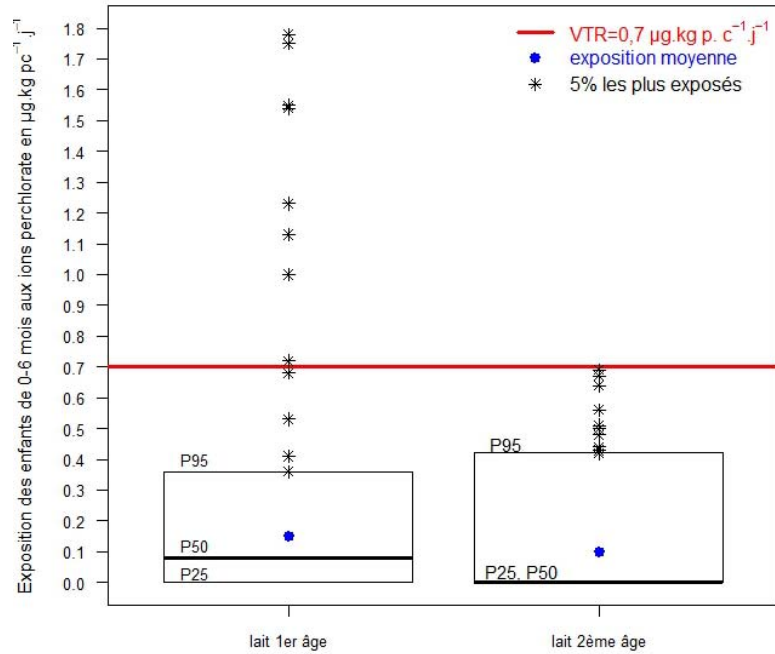


Figure 10 : Exposition des enfants âgés de 0 à 6 mois aux ions perchlorate au travers de la seule consommation de laits infantiles reconstitués avec une eau sans perchlorates

Cependant, d'après les données publiées dans l'étude de la société TNS Sofres (2005) sur la consommation de laits infantiles chez les enfants âgés de 0 à 6 mois et les données du plan de surveillance national sur la contamination des laits 1^{er} et 2^e âge, un dépassement de la VTR est possible chez 5% de la population des enfants âgés de 0 à 6 mois qui consommeraient des biberons reconstitués avec une eau présentant des teneurs en ions perchlorate égale à 4 µg/L (Figure 11).

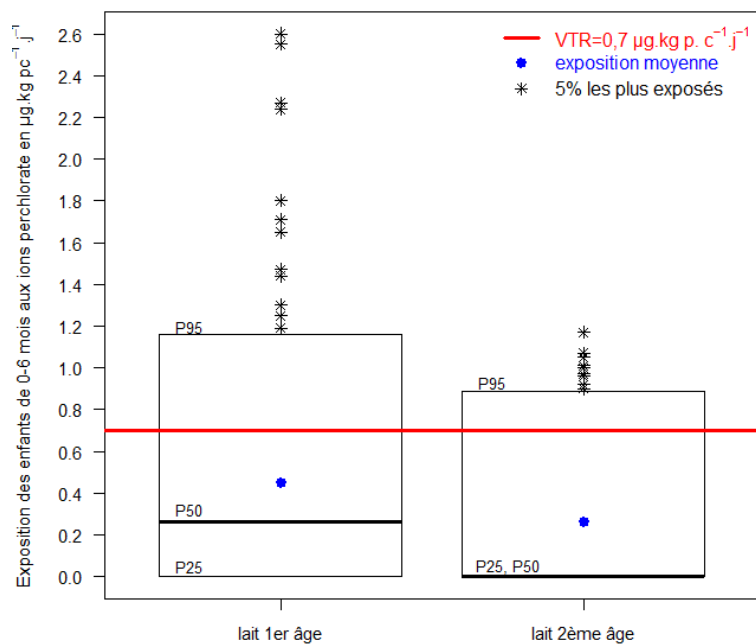


Figure 11 : Exposition théorique des enfants âgés de 0 à 6 mois aux ions perchlorate au travers de la consommation de laits infantiles reconstitués avec une eau présentant une teneur en ions perchlorate égale à 4 µg/L

Sur la base des simulations effectuées il a été estimé que la reconstitution de biberon avec une eau présentant une teneur en perchlorates supérieure à 2 µg/L peut conduire à un dépassement de la VTR de 0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ chez les enfants les plus exposés.

La probabilité d'un tel dépassement doit toutefois être pondérée au regard :

- des pratiques de reconstitution des laits infantiles déclarées en France en 2011 (Figure 12) ;
- des niveaux de consommations d'eau du robinet décrits en 2005 pour les enfants âgés de 0 à 3 ans (Tableau XVII).

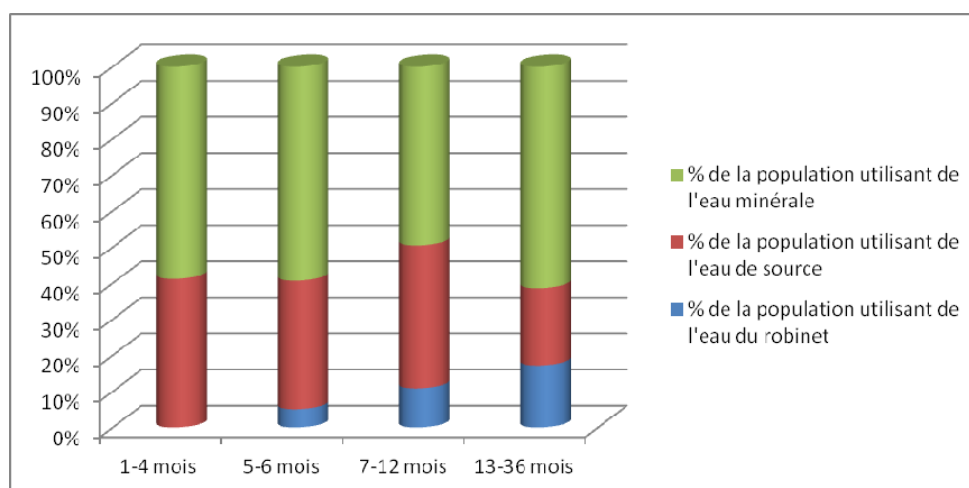


Figure 12 : Pratiques de reconstitution des biberons en France (cf. étude Anses réalisée en février 2011 auprès de 429 foyers répartis sur l'ensemble du territoire français et concernant les pratiques de préparation des aliments destinés aux enfants âgés de moins de 3 ans - données en cours de publication)

Tableau XVII : Consommation d'eau du robinet (hors eau de reconstitution des biberons) chez les enfants âgés de 0 à 3 ans en France (TNS-SOFRES, SFAE 2005 ; Fantino et Gourmet, 2008)

| Classes d'âge | Nombre d'enfants étudiés | Nombre d'enfants consommateurs d'eau du robinet | % d'enfants consommateurs | Consommation d'eau du robinet en mL/jour chez les enfants consommateurs | |
|---------------|--------------------------|---|---------------------------|---|---------|
| | | | | moyenne | maximum |
| 0-6 mois | 251 | 2 | 0,8 | 148 | 260 |
| 7-12 mois | 195 | 14 | 7 | 73 | 237 |
| 13-36 mois | 259 | 112 | 43 | 244 | 1650 |

4. ANALYSE ET CONCLUSIONS DES CES « EAUX » ET « ÉVALUATION DES RISQUES CHIMIQUES LIÉS AUX ALIMENTS »

À partir de l'ensemble de ces éléments, les CES « Eaux » et « Évaluation des Risques Chimiques liés aux Aliments » constatent que :

- Les teneurs des eaux de distribution publique en ions perchlorate mesurées au niveau national (*cf. Campagne d'analyse réalisée par le LHN en 2012*), et représentant 25 % de l'eau produite en France, mettent en évidence des dépassements ponctuels possibles des valeurs de gestion de 15 et 4 µg/L¹³ définies pour les EDCH à partir de la VTR de 0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹.
 - Les situations de dépassement de la valeur de gestion de 4 µg/L définie par la DGS pour les enfants âgés de moins de 6 mois concernent environ 2 % des unités de traitement et de production d'eau (TTP) ayant fait l'objet de prélèvements au titre de la campagne nationale réalisée par le LHN ;
 - Les situations de dépassement de la valeur de gestion de 15 µg/L, applicable à la population adulte (*cf. avis de l'Anses du 18 juillet 2011*), ne concernent aucune unité de traitement et de production d'eau (TTP) et environ 1 % des échantillons d'eau de captage prélevés au titre de la campagne nationale réalisée par le LHN ;
- Les résultats du plan de surveillance mis en œuvre en 2012 pour mesurer les teneurs en ions perchlorate dans les laits infantiles disponibles sur le marché français¹⁴ mettent en évidence des teneurs moyennes de respectivement 1,8 µg/L et 2,8 µg/L et des teneurs maximales de respectivement 8,7 µg/L et 10,2 µg/L dans les laits 1^{er} âge et 2^e âge reconstitués avec une eau sans perchlorates et destinés aux enfants de moins de 6 mois. Les teneurs moyennes sont du même ordre de grandeur que celles décrites aux États-Unis et sont inférieures à celles décrites dans certains pays d'Asie (*cf. valeur de l'ordre de 30 µg/kg retenue dans l'avis de l'Anses du 18 juillet 2011*) ;
- Les apports journaliers en ions perchlorate, calculés sur la base des teneurs en ions perchlorate dans les laits infantiles disponibles sur le marché français, ne dépassent pas la VTR de 0,7 µg kg p.c.⁻¹ j⁻¹ pour 95% de la population des enfants âgés de moins de 6 mois consommateurs de laits infantiles sur la base d'une concentration moyenne en ions perchlorate dans l'EDCH de 1 µg/L¹⁵ pour la reconstitution des biberons. En revanche, sur la base des simulations effectuées, il a été estimé que la reconstitution du lait pour les biberons avec une eau présentant une teneur en ions perchlorate supérieure à 2 µg/L peut conduire à un dépassement de la VTR de 0,7 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ chez 5% de cette population d'enfants de moins de 6 mois ;

¹³ La valeur de 15 µg/L correspond à la valeur de gestion dans l'eau applicable à la population adulte, sur la base d'une allocation pour les apports hydriques de 60 % de la VTR retenue par l'Anses, et d'un scénario d'exposition relatif à un adulte de 70 kg p.c. consommant deux litres d'eau par jour (*cf. avis Anses du 18 juillet 2011*) – La valeur de 4 µg/L correspond à la valeur de gestion dans l'eau retenue par la DGS pour les enfants âgés de moins de six mois.

¹⁴ Ce plan de surveillance fait suite aux recommandations émises par l'Anses dans son avis du 18 juillet 2011.

¹⁵ Concentration moyenne en ions perchlorate dans l'eau calculée sur l'ensemble des données disponibles au niveau national à partir des 299 résultats en TTP et des 20 résultats en UDI de l'étude du LHN, en considérant les résultats non quantifiés égaux à la limite de quantification de 0,5 µg/L.

- les données de la littérature scientifique disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact chez l'Homme d'une co-exposition à d'autres anions goitrogènes (*nitrate et thiocyanate*) sur l'altération de la fonction thyroïdienne ;
- les données relatives au statut en iode de la population française indiquent :
 - que la population générale adulte bénéficie d'un statut en iode adéquat au regard des critères de l'OMS (étude ENNS, 2006-2007) ;
 - que le déficit en iode est fréquent chez la femme enceinte ;
 - que le statut en iode des nourrissons n'est pas toujours satisfaisant mais que les cas de déficits iodés rapportés dans les deux études françaises réalisées chez les nouveau-nés en 2003 et 2005 ne sont toutefois pas associés à des cas d'hypothyroïdie clinique.

L'ensemble de ces nouveaux éléments d'information doit être mis en perspective avec les conclusions et recommandations d'ores et déjà formulées par l'Anses dans les avis du 18 juillet 2011, du 20 juillet 2012 et du 24 octobre 2013 à savoir :

- Que les résultats des études épidémiologiques disponibles, ne permettent pas de conclure quant à l'existence ou à l'absence d'une association entre les niveaux de TSH mesurés chez les femmes enceintes ou les nouveau-nés et des concentrations en ions perchlorate dans l'eau de boisson jusqu'à une centaine de µg/L ;
- Que le statut en iode est un paramètre déterminant dans l'évaluation de l'impact sanitaire des ions perchlorate chez l'Homme et que l'absence d'information concernant le statut en iode des populations étudiées rend difficile l'interprétation des données épidémiologiques publiées ;
- Qu'en l'absence d'informations plus précises sur le statut en iode des populations étudiées dans les études épidémiologiques disponibles, le risque sanitaire associé à des dépassements des valeurs de gestion précitées (*i.e* teneurs en ions perchlorate dans l'eau supérieures à 4 ou 15 µg/L) n'est pas quantifiable à ce jour ; bien que des dépassements modérés (inférieurs à une centaine de µg/L) de ces valeurs chez les nouveau-nés et les femmes enceintes ne semblent pas être associés à des effets cliniquement décelables ;
- Qu'au-delà des laits 1^{er} et 2^e âge destinés aux enfants âgés de moins de 6 mois et de l'EDCH, d'autres sources possibles d'apports alimentaires en ions perchlorate ont été identifiés dont notamment les fruits et légumes et les produits laitiers. Sur ce sujet, l'Anses a émis le 24 octobre 2013 un avis relatif à la surveillance de la contamination des denrées alimentaires par les ions perchlorate ;
- Que chez les enfants âgés de plus de 6 mois, la diversification du régime alimentaire entraîne une augmentation de la consommation de fruits et légumes, de produits laitiers et d'eau.

En conséquence les CES « Eaux » et « Évaluation des Risques Chimiques liés aux Aliments » recommandent :

- D'acquérir des données complémentaires sur le statut en iode des femmes enceintes et allaitantes ainsi que des enfants âgés de moins de trois ans, notamment dans les zones pour lesquelles les teneurs en ions perchlorate dans les eaux de distribution publique sont les plus élevées ;

- D'actualiser les données de consommation d'EDCH chez les enfants âgés de moins de 6 mois, en considérant notamment les pratiques de reconstitution des laits infantiles et les éventuels déterminants socio-économiques ;
- D'acquérir des éléments d'information concernant les sources de contamination des laits infantiles par les ions perchlorate et de poursuivre les investigations relatives à la recherche des origines effectives de la contamination des eaux par les ions perchlorate ;

Dans l'attente de ces informations et des éléments relatifs au niveau de contamination des fruits et légumes commercialisés en France (*cf. avis de l'Anses du 24 octobre 2013*), les CES « Eaux » et « Évaluation des Risques Chimiques liés aux Aliments » recommandent :

- D'informer la population desservie par une EDCH présentant une teneur en ions perchlorate supérieure à 4 µg/L, en conseillant de limiter sa consommation chez les enfants âgés de moins de 6 mois ;
- De réaliser une étude spécifique sur les captages destinés à produire de l'eau embouteillée en cas de concentration en ions perchlorate supérieure à 4 µg/L et de prendre les dispositions nécessaires concernant leur mise sur le marché et l'information du consommateur ;
- De diminuer la présence d'ions perchlorate dans les laits infantiles commercialisés en France.

Ils précisent par ailleurs que :

- au niveau national, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a été mandaté par la DGS pour réaliser une étude épidémiologique dans le Nord-Pas de Calais afin de rechercher d'éventuelles associations entre les teneurs en perchlorate dans les eaux et les niveaux de thyroïdostimuline hypophysaire (TSH) mesurés chez les nouveau-nés dans le cadre du dépistage de l'hypothyroïdie congénitale. Les analyses sont en cours et certains résultats pourraient être publiés en 2014 ;
- au niveau communautaire l'évaluation des risques sanitaires associés à la présence d'ions perchlorate dans des fruits et légumes est actuellement en cours et a déjà donné lieu, sur la base de la valeur toxicologique de référence de 10 µg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ proposée en 2011 par le JECFA¹⁶, à l'établissement de valeurs de référence provisoires dans les fruits et légumes mis sur le marché de l'Union Européenne.
- au niveau international, un avis de l'US EPA relatif à l'évaluation des risques sanitaires associés à la présence d'ions perchlorate dans l'eau de boisson devrait être publié au cours de l'année 2014. Cet avis statuera sur la pertinence de l'utilisation de la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK) dans la construction d'une valeur guide dans l'eau de boisson.

¹⁶ Le choix de la dose repère servant au JECFA en 2011 à calculer la VTR du perchlorate diffère de celui retenu par l'Anses dans l'avis du 18 juillet 2011 et de celui d'autres organismes dont l'US National Academy of Sciences et l'US EPA en 2005, l'ATSDR en 2009 et l'INERIS en 2011 (*cf. avis de l'Anses du 18 juillet 2011*).

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions des CES Eaux et ERCA. Elle note que ces travaux d'expertise ont principalement porté sur l'exploitation des données de contamination des eaux par le perchlorate collectées par le LHN dans le cadre de la campagne d'étude nationale initiée à la demande de la DGS. L'appréciation des situations de dépassement des valeurs de gestion dans les EDCH ou de dépassement de VTR pour certaines populations sensibles a été conduite sur la base des résultats de cette campagne nationale. On rappellera néanmoins que des données collectées au niveau régional peuvent montrer des situations notablement dégradées au regard de cette situation nationale s'agissant de la contamination par les perchlorates et conduire à des situations de dépassement des valeurs de gestion plus aiguës. Ces situations ont fait l'objet de travaux antérieurs de la part de l'Agence et d'une étude épidémiologique dans le Nord-Pas de Calais portée par l'InVS est en cours.

Elle a, par ailleurs, dans le cadre de sa collaboration avec l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), transmis l'ensemble des données analytiques utilisées dans cet avis, afin que celles-ci puissent être intégrées aux travaux conduits sur la contamination des aliments par les ions perchlorate au niveau européen.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Perchlorates, eau, boisson, aliments, lait infantile, nourrissons, alimentation

BIBLIOGRAPHIE

Agence française de sécurité sanitaire des aliments (2005) Évaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agroalimentaires. Mars 2005. 120 p.

Agence française de sécurité sanitaire des aliments (2008) Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement de la limite de qualité des nitrates et des nitrites dans les eaux destinées à la consommation humaine. Juillet 2008. 58 p.

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (2011) Avis de l'Anses relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine. Juillet 2011. 22 p.

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (2012) Avis de l'Anses relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine. Juillet 2012. 16 p.

Amitai, Y., Winston, G., Sack, J., Wasser, J., Lewis, M., Blount, B.C., Valentin-Blasini, L., Fisher, N., Israeli, A., Leventhal, A. (2007) Gestational exposure to high perchlorate concentrations in drinking water and neonatal thyroxine levels. *Thyroid*, 17 (9), 843-850.

ATSDR (2009) Toxicological profile for perchlorates. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 299

Asami, M., Kosaka, K., Kunikane, S. (2009) Bromate, chlorate, chlorite and perchlorate in sodium hypochlorite solution used in water supply. *Journal of Water Supply: Research and Technology - AQUA*, 58 (2), 107-115.

Attanasio, R., Scinicariello, F., Blount, B.C., Valentin-Blasini, L., Rogers, K.A., Nguyen, D.C., Murray, H.E. (2011) Pendrin mediates uptake of perchlorate in a mammalian in vitro system. *Chemosphere*, 84 (10), 1484-1488.

Beaufrère, B., Bresson, J.L., Briend, A., Ghisolfi, J., Goulet, O., Navarro, J., Putet, G., Ricour, C., Rieu, D., Turck, D., Vidailhet, M. (2000) Iodine nutrition in the infant. Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics [La nutrition iodée chez l'enfant. Comité de Nutrition de la Société française de pédiatrie.] *Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie*, 7 (1), 66-74.

Blount, B.C., Pirkle, J.L., Osterloh, J.D., Valentin-Blasini, L., Caldwell, K.L. (2006) Urinary perchlorate and thyroid hormone levels in adolescent and adult men and women living in the United States. *Environmental Health Perspectives*, 114 (12), 1865-1871.

Bocquet A., Bresson J.L., Briend A., Chouraqui J.P., Darmaun D., Dupont C., Frelut M.L., Ghisolfi J., Putet G., Rieu D., Turck D., Vidailhet M., Merlin J.P., Rives J.J. (2003) Alimentation du nourrisson et de l'enfant en bas âge. Réalisation pratique. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS. 76-81

Borjan, M., Marcella, S., Blount, B., Greenberg, M., Zhang, J., Murphy, E., Valentin-Blasini, L., Robson, M. (2011) Perchlorate exposure in lactating women in an urban community in New Jersey. *Science of the Total Environment*, 409 (3), 460-464.

Brechner, R.J., Parkhurst, G.D., Humble, W.O., Brown, M.B., Herman, W.H. (2000) Ammonium perchlorate contamination of Colorado river drinking water is associated with abnormal thyroid function in newborns in Arizona. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 42 (8), 777-782.

Bruce, G.M., Corey, L.M., Mandel, J.H., Pleus, R.C. (2013) Urinary nitrate, thiocyanate, and perchlorate and serum thyroid endpoints based on NHANES 2001 to 2002. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 55 (1), pp. 52-58.

Brucker-Davis F, Hiéronimus S, Ferrari P, Bongain A, Durand-Reville M, Fénichel P. Iodine deficiency in pregnant women in Nice area. In : In Abstracts book, 76th Annual Meeting of the American Thyroid Association. Canada : Vancouver, 2004 ; 29 September-2 October.

Buffler, P.A., Kelsh, M.A., Lau, E.C., Edinboro, C.H., Barnard, J.C., Rutherford, G.W., Daaboul, J.J., Palmer, L., Lorey, F.W. (2006) Thyroid function and perchlorate in drinking water: An evaluation among California newborns, 1998. *Environmental Health Perspectives*, 114 (5), 798-804.

Cao, Y., Blount, B.C., Valentin-Blasini, L., Bernbaum, J.C., Phillips, T.M., Rogan, W.J. (2010) Goitrogenic anions, thyroid-stimulating hormone, and thyroid hormone in infants. *Environmental Health Perspectives*, 118 (9), 1332-1337.

Caron P., Hoff M., Bazzi S., Dufor A., Faure G., Ghandour I., Lauzu P., Lucas Y., Maraval D., Mignot F., Réssigeac P., Vertongen F., Grangé V. (1997) Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the Southwest of France : correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid* ; 7: 749-754.

Crump, C., Michaud, P., Téllez, R., Reyes, C., Gonzalez, G., Montgomery, E.L., Crump, K.S., Lobo, G., Becerra, C., Gibbs, J.P. (2000) Does perchlorate in drinking water affect thyroid function in newborns or school-age children? *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 42 (6), pp. 603-612.

Dasgupta, P.K., Martinelango, P.K., Jackson, W.A., Anderson, T.A., Tian, K., Tock, R.W., Rajagopalan, S. (2005) The origin of naturally occurring perchlorate: The role of atmospheric processes. *Environmental Science and Technology*, 39 (6), pp. 1569-1575.

Delange F, Wolff P, Gnat D, Dramaix M, Pilchen M, Vertongen F (2001): Iodine deficiency during infancy and early childhood in Belgium : does it pose a risk to brain development ? *Eur J Pediatr. Apr;160(4):251-4.*

De Groef B, Decallonne BR, Van der Geyten S, Darras VM, Bouillon R (2006) Perchlorate versus other environmental sodium/iodide symporter inhibitors: Potential thyroid-related health effects. *European Journal of Endocrinology* 155(1), 17-25.

Direction générale de la santé (2011) Instruction n°DGS/EA4/2011/229 du 14 juin 2011 relative aux campagnes nationales de mesures du chlorure de vinyle monomère et des alkylphénols, nitrosamines, acides haloacétiques, trihalométhanes iodés dans les eaux destinées à la consommation humaine.

Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (2010) L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Rapport 2009-2010. 308 p.

DREES 2010, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques : l'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - *rapport 2009-2010*.

ENNS, 2006-2007, Castetbon K, Vernay M, Malon A, Salanave B, Deschamps V, Roudier C, Oleko A, Szego E, Herberg S : Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey. *Br J Nutr. 2009 Sep; 102(5):733-43.*

Fantino M. et Gourmet E., 2008. Apports nutritionnels en France en 2005 chez les enfants non allaités âgés de moins de 36 mois. *Archives de pédiatrie*, 15, 446-455.

FDA – US Food and Drug Administration (2005): Rapid Determination of Perchlorate Anion in Foods by Ion Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Revision 2: April 12, 2005*

Gibbs, J.P., Van Landingham, C. (2008) Urinary perchlorate excretion does not predict thyroid function among pregnant women. *Thyroid*, 18 (7), 807-808.

Gliouer, D. (2004) The regulation of thyroid function during normal pregnancy: Importance of the iodine nutrition status. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 18 (2), 133-152.

Gold, E.B., Blount, B.C., O'Neill Rasor, M., Lee, J.S., Alwis, U., Srivastav, A., Kim, K. (2013) Thyroid hormones and thyroid disease in relation to perchlorate dose and residence near a superfund site. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 23 (4), pp. 399-408.

- Greer, M.A., Goodman, G., Pleus, R.C., Greer, S.E. (2002) Health effects perchlorate contamination: The dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans. *Environmental Health Perspectives*, 110 (9), 927-937.
- Ha, W., Suarez, D.L., Lesch, S.M. (2011) Perchlorate uptake in spinach as related to perchlorate, nitrate, and chloride concentrations in irrigation water. *Environmental Science and Technology*, 45 (21), 9363-9371.
- Haddow, J.E., Palomaki, G.E., Allan, W.C., Williams, J.R., Knight, G.J., Gagnon, J., O'Heir, C.E., Mitchell, M.L., Hermos, R.J., Waisbren, S.E., Faix, J.D., Klein, R.Z. (1999) Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine*, 341 (8), 549-555.
- Her, N., Kim, J., Yoon, Y. (2010) Perchlorate in dairy milk and milk-based powdered infant formula in South Korea. *Chemosphere*, 81 (6), 732-737.
- Hiéronimus, S., Bec-Roche, M., Ferrari, P., Chevalier, N., Fénichel, P., Brucker-Davis, F. (2009) Iodine status and thyroid function of 330 pregnant women from Nice area assessed during the second part of pregnancy [Statut iodé et fonction thyroïdienne chez 330 femmes de la région niçoise évaluées en deuxième partie de grossesse]. *Annales d'Endocrinologie*, 70 (4), 218-224.
- Hube D. (2013) Potentialités d'un marquage des eaux souterraines par des substances pyrotechniques en relation avec les zones de combats de la première guerre mondiale – Le cas des perchlorates. Rapport final. BRGM/RP-62008-FR. 26 p., 3
- Hunault CC, Lambers AC, Mensinga TT, van Isselt JW, Koppeschaar HPF, Meulenbelt J (2007) Effects of sub-chronic nitrate exposure on the thyroidal function in humans. *Toxicology Letters* 175(1-3), 64-70.
- INERIS (2011) Profil toxicologique et choix de valeur de référence pour le perchlorate lors d'expositions chroniques par voie orale. Rapport d'étude n° DRC-11-119475-02737A. 24
- IUCLID. (2000). Ammonium perchlorate. from http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/IUCLID/data_sheets/7790989.pdf.
- JECFA (2011) Safety evaluation of certain contaminants in food / prepared by the Seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). 792 p. ISBN 978 92 4 166063 1.
- Kelsh, M.A., Buffler, P.A., Daaboul, J.J., Rutherford, G.W., Lau, E.C., Barnard, J.C., Exuzides, A.K., Madl, A.K., Palmer, L.G., Lorey, F.W. (2003) Primary Congenital Hypothyroidism, Newborn Thyroid Function, and Environmental Perchlorate Exposure Among Residents of a Southern California Community. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45 (10), 1116-1127.
- Kirk, A.B., Dyke, J.V., Martin, C.F., Dasgupta, P.K. (2007) Temporal patterns in perchlorate, thiocyanate, and iodide excretion in human milk. *Environmental Health Perspectives*, 115 (2), 182-186.
- Lamm, S.H., Doemland, M. (1999) Has perchlorate in drinking water increased the rate of congenital hypothyroidism? *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 41 (5), 409-411.
- Leung, A.M., Braverman, L.E., He, X., Schuller, K.E., Roussilhes, A., Jahreis, K.A., Pearce, E.N. (2012) Environmental perchlorate and thiocyanate exposures and infant serum thyroid function. *Thyroid*, 22 (9), 938-943.
- Li, Z., Li, F.X., Byrd, D., Deyhle, G.M., Sesser, D.E., Skeels, M.R., Lamm, S.H. (2000a) Neonatal thyroxine level and perchlorate in drinking water. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 42 (2), 200-205.
- Li, F.X., Byrd, D.M., Deyhle, G.M., Sesser, D.E., Skeels, M.R., Katkowsky, S.R., Lamm, S.H. (2000b) Neonatal thyroid stimulating hormone level and perchlorate in drinking water. *Teratology*, 62 (6), pp. 429-431.
- Li, F.X., Squartsoff, L., Lamm, S.H. (2001) Prevalence of thyroid diseases in Nevada counties with respect to perchlorate in drinking water. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 43 (7), 630-634.
- Luton, D., Alberti, C., Vuillard, E., Ducarme, G., Oury, J.F., Guibourdenche, J. (2011) Iodine deficiency in northern Paris area: Impact on fetal thyroid mensuration. *PLoS ONE*, 6 (2), art. no. e14707

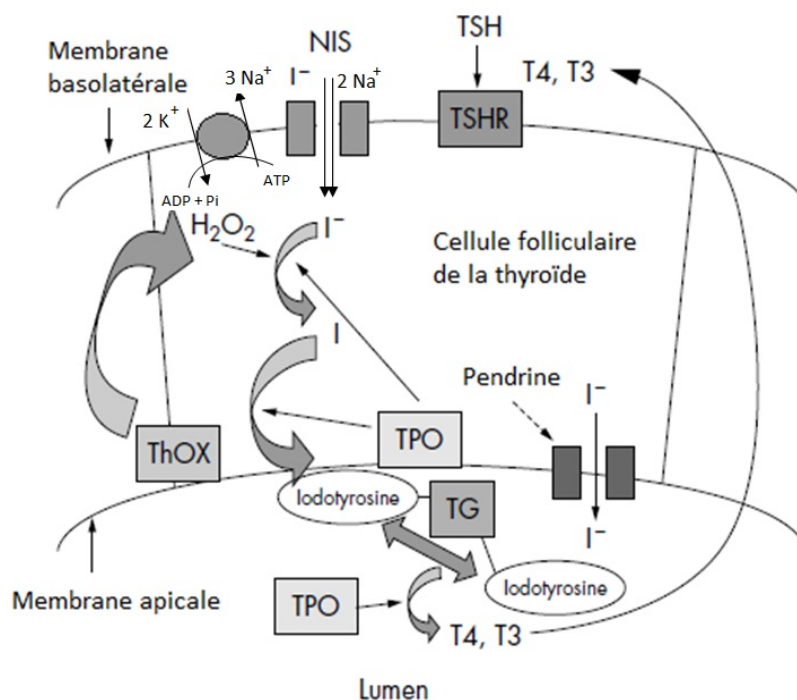
- Mendez, W., Eftim, S.E. (2012) Biomarkers of perchlorate exposure are correlated with circulating thyroid hormone levels in the 2007-2008 NHANES. *Environmental Research*, 118, 137-144.
- Murray, C.W., Egan, S.K., Kim, H., Beru, N., Bolger, P.M. (2008) US food and drug administration's total diet study: Dietary intake of perchlorate and iodine. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 18 (6), 571-580.
- NAS (2005) Health implications of perchlorate ingestion. Washington, DC: National Academies Press. <http://www.nap.edu/books/0309095689/html/>. January 31, 2005.
- Oh S.H., Lee J.W., *et al.* (2011) Analysis and exposure assessment of perchlorate in Korean dairy products with LC-MS/MS. *Environmental Health and Toxicology*. 26: e2011011.
- NRC - National Research Council. (2005) :. Health Implications of Perchlorate Ingestion. *Washington, D.C.: National Academies Press*.
- OMS (1995) Reliable evaluation of low-level contamination of food - workshop in the frame of GEMS/Food- EURO. Kulmbach, Germany, 26-27 May 1995.
- OMS/UNICEF/ICCIDD (2001) Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers, second edition. WHO/NHD/01.1. World Health Organization, Geneva, 107 p.
- Organisation Mondiale de la Santé (2011) Guidelines for drinking-water quality. Fourth edition. ISBN 978-92-4-154845-1
- Park, S.M., Chatterjee, V.K.K. (2005) Genetics of congenital hypothyroidism. *Journal of Medical Genetics*, 42 (5), 379-389.
- Pearce, E.N., Braverman, L.E. (2009) Environmental pollutants and the thyroid. Best Practice and Research: *Clinical Endocrinology and Metabolism*, 23 (6), 801-813.
- Pearce, E.N., Lazarus, J.H., Smyth, P.P.A., He, X., Dall'Amico, D., Parkes, A.B., Burns, R., Smith, D.F., Maina, A., Bestwick, J.P., Jooman, M., Leung, A.M., Braverman, L.E. (2010) Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95 (7), 3207-3215.
- Pearce, E.N., Spencer, C.A., Mestman, J.H., Lee, R.H., Bergoglio, L.M., Mereshian, P., He, X., Leung, A.M., Braverman, L.E. (2011) Effect of environmental perchlorate on thyroid function in pregnant women from Córdoba, Argentina, and Los Angeles, California. *Endocrine Practice*, 17 (3), 412-417.
- Pearce, E.N., Alexiou, M., Koukkou, E., Braverman, L.E., He, X., Ilias, I., Alevizaki, M., Markou, K.B. (2012) Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant women from Greece. *Clinical Endocrinology*, 77 (3), 471-474.
- Plantin-Carrenard E, Foglietti MJ, Beaudoux JL (2005) Sodium/iodide symporter: Physiopathological aspects and therapeutic perspectives. Le symporteur sodium/iodure: Données récentes et perspectives thérapeutiques. *Pathologie Biologie*. 53(3), 174-182.
- Pop, V.J., Vulmsa, T. (1999) Impact of maternal thyroid function in pregnancy on subsequent infant health. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 6 (4), 301-307.
- Pouessel G., Bouarfa K., Soudan B., Sauvage J., Gottrand F. Turck D. (2003) Statut en iode et facteurs de risque de déficit en iode chez des enfants vus en consultation de protection maternelle et infantile dans le département du Nord. *Archives de Pédiatrie* ; 10: 96-101.
- Pouessel, G., Damie, R., Soudan, B., Weill, J., Gottrand, F., Turck, D. (2008) Status of iodine nutrition of children until 1 year: Consequences on the thyroid function [Statut en iode chez des enfants de moins de 1 an : conséquences sur la fonction thyroïdienne] *Archives de Pédiatrie*, 15 (8), 1276-1282.
- Rajagopalan, S., Anderson, T.A., Fahlquist, L., Rainwater, K.A., Ridley, M., Jackson, W.A. (2006) Widespread presence of naturally occurring perchlorate in high plains of Texas and New Mexico. *Environmental Science and Technology*, 40 (10), 3156-3162.

- Raverot, V., Bournaud, C., Sassolas, G., Orgiazzi, J., Claustrat, F., Gaucherand, P., Mellier, G., Claustrat, B., Borson-Chazot, F., Zimmermann, M. (2012) Pregnant French women living in the Lyon area are iodine deficient and have elevated serum thyroglobulin concentrations. *Thyroid*, 22 (5), 522-528.
- Schier, J.G., Wolkin, A.F., Valentin-Blasini, L., Belson, M.G., Kieszak, S.M., Rubin, C.S., Blount, B.C. (2010) Perchlorate exposure from infant formula and comparisons with the perchlorate reference dose. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 20 (3), 281-287.
- Schlienger, J.L., Grunenberger, F., Vinzio, S., Goichot, B. (2003) Thyroïde et tabac des relations complexes. *Annales d'Endocrinologie*, 64 (4), 309-315.
- Schreinemachers, D.M. (2011) Association between perchlorate and indirect indicators of thyroid dysfunction in NHANES 2001-2002, a cross-sectional, hypothesis-generating study. *Biomarker Insights*, 6, 135-146.
- Steinmaus, C., Miller, M.D., Howd, R. (2007) Impact of smoking and thiocyanate on perchlorate and thyroid hormone associations in the 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environmental Health Perspectives*, 115 (9), 1333-1338.
- Steinmaus, C., Miller, M.D., Smith, A.H. (2010) Perchlorate in drinking water during pregnancy and neonatal thyroid hormone levels in California. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 52 (12), 1217-1224.
- Steinmaus C, Miller MD, Smith AH (2011) Authors response. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 53(5), 466-467.
- Steinmaus, C., Miller, M.D., Cushing, L., Blount, B.C., Smith, A.H. (2013) Combined effects of perchlorate, thiocyanate, and iodine on thyroid function in the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-08. *Environmental Research*, 123, pp. 17-24.
- Strategic Environmental Research and Development Program (SERDP), 2005. Alternatives causes of wide-spread, low concentration perchlorate impacts to groundwater 31P.
- Tarone, R.E., Lipworth, L., McLaughlin, J.K. (2010) The epidemiology of environmental perchlorate exposure and thyroid function: A comprehensive review. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 52 (6), 653-660.
- Télez Télez, R.T., Chacón, P.M., Abarca, C.R., Blount, B.C., Van Landingham, C.B., Crump, K.S., Gibbs, J.P. (2005) Long-term environmental exposure to perchlorate through drinking water and thyroid function during pregnancy and the neonatal period. *Thyroid*, 15 (9), 963-975.
- Tonacchera M, Pinchera A, Dimida A, Ferrarini E, Agretti P, Vitti P, Santini F, Crump K, Gibbs J (2004) Relative potencies and additivity of perchlorate, thiocyanate, nitrate, and iodide on the inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter. *Thyroid* 14(12), 1012-1019.
- Twyffels, L., Massart, C., Golstein, P.E., Raspe, E., Van Sande, J., Dumont, J.E., Beauwens, R., Kruys, V. (2011) Pendrin: The thyrocyte apical membrane iodide transporter? *Cellular Physiology and Biochemistry*, 28 (3), 491-496.
- U.S. Environmental Protection Agency (2005) IRIS. Perchlorate and perchlorate salts. Washington, DC: Integrated Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency. www.epa.gov/iris/subst/. July 11.
- Valentín-Blasini, L., Blount, B.C., Otero-Santos, S., Cao, Y., Bernbaum, J.C., Rogan, W.J. (2011) Perchlorate exposure and dose estimates in infants. *Environmental Science and Technology*, 45 (9), 4127-4132.
- Vanderpas J (2006) Nutritional epidemiology and thyroid hormone metabolism. *Annual review of nutrition* 26, 293-322.
- Wang, Z., Forsyth, D., Lau, B.P.-Y., Pelletier, L., Bronson, R., Gaertner, D. (2009) Estimated dietary exposure of Canadians to perchlorate through the consumption of fruits and vegetables available in Ottawa markets. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57 (19), 9250-9255.
- Wemeau JL. Les maladies de la thyroïde. Masson. ISBN : 978-2-294-07464-6. 7 avril 2010. 190 p.

Yang, M., Her, N. (2011) Perchlorate in soybean sprouts (*Glycine max* L. Merr.), water dropwort (*Oenanthe stolonifera* DC.), and lotus (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) root in South Korea. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59 (13), 7490-7495.

ANNEXES

Annexe 1 : Description de la synthèse hormonale thyroïdienne

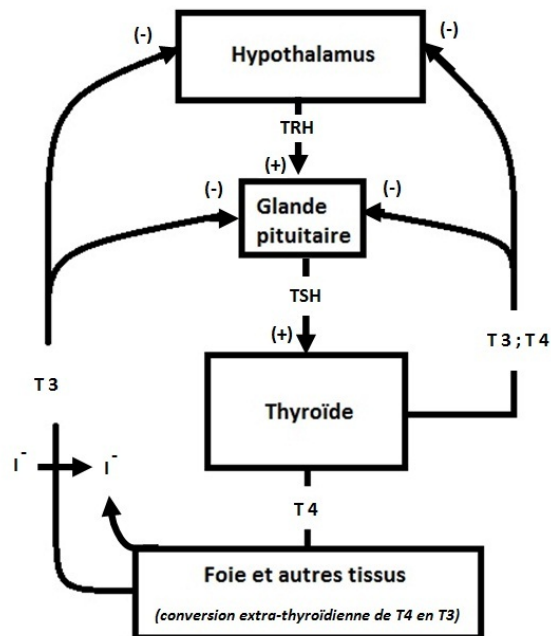


Représentation schématique d'une cellule folliculaire de la glande thyroïde, représentant les principales étapes de impliquées dans la synthèse hormonale thyroïdienne (d'après Park et Chatterjee, 2005 et Plantin-Carrenard *et al.*, 2005).

La thyroïdostimuline hypophysaire (TSH) se lie au récepteur de la TSH (TSHR) puis stimule le transport de l'iode dans la cellule folliculaire thyroïdienne au niveau du symporteur sodium / iode (NIS). La force nécessaire pour le transport actif de l'iode contre un gradient électrique est générée par le gradient de concentration transmembranaire en sodium maintenu grâce à la pompe Na⁺/K⁺ ATPase. Les ions iodure sont ensuite oxydés par le peroxyde d'hydrogène, généré par la NADPH oxydase, un système enzymatique noté ThOX sur ce schéma, puis sont liés aux résidus de la tyrosine sous l'action de la thyroglobuline (TG) pour former l'iodotyrosine. Cette étape correspond à l'organification des ions iodure. Certaines formes résiduelles de la iodotyrosine (la monoiodotyrosine et la diiodotyrosine) sont couplées sous l'action de la thyroperoxydase (TPO) pour former les formes actives des hormones thyroïdiennes (la triiodothyronine ou T3 et la thyroxine ou T4). La fonction exacte de la pendrine, un transporteur de l'iode de la membrane apicale de la cellule folliculaire de la thyroïde, fait encore l'objet de recherche. Des auteurs ont montré que le perchlorate et l'iode n'entrent pas seulement en compétition au niveau du NIS (membrane basolatérale) mais aussi au niveau de la pendrine (membrane apicale) (Attanasio *et al.*, 2011 ; Twyffels *et al.*, 2011).

Le métabolisme de l'iode au niveau de la cellule folliculaire de la thyroïde n'implique donc pas seulement le symporteur sodium / iode (NIS) mais aussi d'autres effecteurs, dont les réactivités avec le perchlorate sont moins connues (par exemple la pendrine).

Annexe 2 : Description de l'axe thyroïdienne



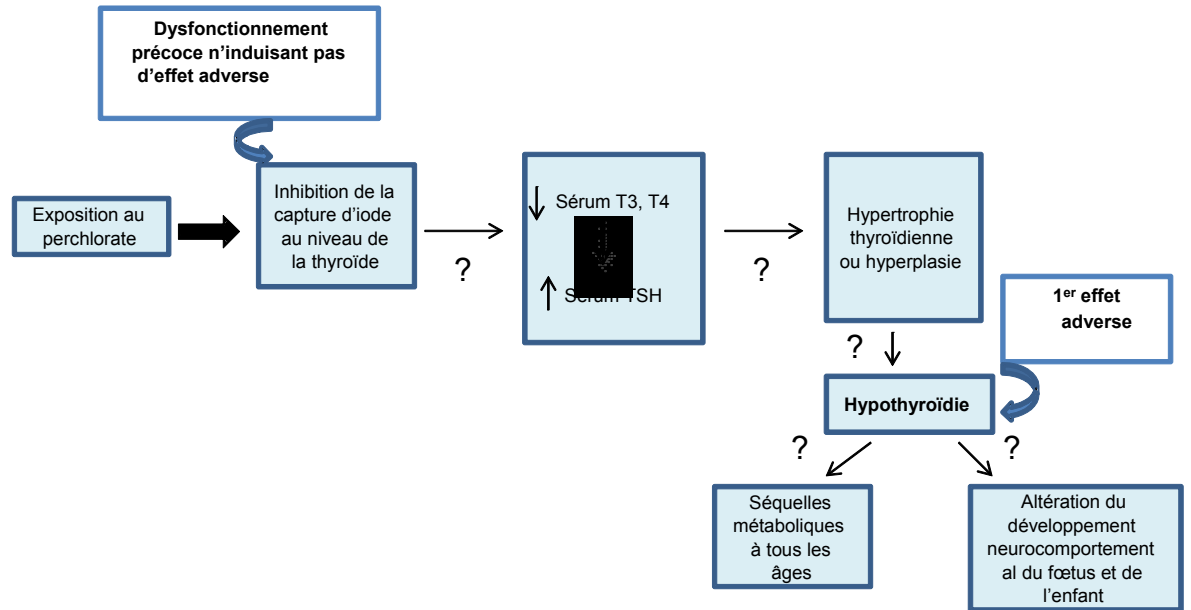
Représentation schématique de l'axe thyroïdienne (d'après NAS, 2005).

La TSH agit à différents niveaux et notamment, elle contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormono-synthèse : capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion hormonale. Elle entretient le phénotype des thyrocytes en régulant l'expression et la synthèse de thyroglobuline, des pompes à iodures et de la thyroperoxydase. Enfin, la TSH est un facteur de croissance pour la thyroïde.

L'autorégulation thyroïdienne correspond à des mécanismes transitoires permettant :

- une plus grande sensibilité des thyrocytes à l'action de la TSH en cas de carence en iode ;
- un blocage de l'iodation et de la sécrétion en cas d'excès d'iode (effet Wolff-Chaikoff) ;
- enfin, la captation d'iode est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement.

Annexe 3 : Mécanisme d'action toxique proposé pour le perchlorate chez l'Homme (d'après le National Research Council, 2005)



Annexe 4 : Résumés des études épidémiologiques relatives aux associations entre une exposition hydrique aux ions perchlorate et des modifications sur les paramètres thyroïdiens chez des nouveau-nés et d'autres enfants (réactualisation de l'avis de l'Anses du 20 juillet 2012).

| Auteurs, année de publication | Région | Description des groupes d'exposition | Niveau d'exposition au perchlorate dans l'eau de boisson | Durée de l'étude | Facteurs de confusion pris en compte | Paramètres thyroïdiens étudiés | Principaux résultats |
|-------------------------------|---|---|--|---|--|---|--|
| Lamm et Doemland (1999) | 6 comtés en Californie et un comté dans le Nevada (USA) | 700 000 nouveau-nés | Perchlorate détecté dans l'eau de boisson des 7 comtés | Entre 1996 et 1997 | - | TSH (dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale) | Absence d'association entre la détection de perchlorates dans l'eau de boisson et la prévalence de l'hypothyroïdie congénitale |
| Brechner <i>et al.</i> (2000) | 2 villes d'Arizona (USA) : Flagstaff et Yuma | 1099 nouveau-nés à Yuma (présence de perchlorate) 443 nouveau-nés à Flagstaff (absence de perchlorate) | A Yuma, en août 1999 : 6 µg/L A Flagstaff : absence de détection | Entre octobre 1994 et décembre 1997 | âge de l'enfant au moment du prélèvement ; origine ethnique | TSH T4 | Association entre la détection de perchlorates dans l'eau de boisson et une augmentation du niveau moyen de TSH Absence d'association entre la détection de perchlorates dans l'eau de boisson et le niveau de T4 |
| Crump <i>et al.</i> (2000) | 3 villes au Chili (Taltal, Chañaral et Antofagasta) | 163 enfants scolarisés entre 6 et 8 ans 11 967 nouveau-nés | A Taltal : teneurs entre 100 et 120 µg/L (moyenne de 112 µg/L) A Chañaral : teneurs entre 5,3 et 6,7 µg/L (moyenne de 6,2 µg/L) A Antofagasta : absence de détection (LoD de 4 µg/L) | Etude chez les écoliers chiliens en septembre 1999 Pour les nouveaux nés, données du dépistage néonatal entre février 1996 et janvier 1999 | Sexe ; âge ; iodurie (pour les écoliers) | TSH T4 libre | Absence d'association entre la détection de perchlorates dans l'eau de boisson et une augmentation du niveau moyen de TSH chez les nouveau-nés Absence d'association entre la détection de perchlorates dans l'eau de boisson et les niveaux de TSH et la prévalence de goitre chez les écoliers Association entre la détection en perchlorates dans l'eau de boisson et une augmentation des niveaux de T4 libre jugée non significative sur le plan clinique par les auteurs |

| | | | | | | | |
|----------------------------|--|---|--|-------------------------------------|---|--|---|
| Li <i>et al.</i> (2000a) | 2 villes du Nevada (USA) : Las Vegas et Reno | 17 308 nouveau-nés à Las Vegas (présence de perchlorate) 5882 nouveau-nés à Reno (absence de perchlorate) | A Las Vegas : sur une période A de 7 mois, l'eau de boisson présente des teneurs entre 9 et 15 µg/L ; sur une période B de 8 mois, absence de détection (< 4 µg/L) A Reno, absence de détection (LoD de 4 µg/L) | Entre avril 1998 et juin 1999 | poids de naissance ; âge de l'enfant au moment du prélèvement | T4 | Absence d'association entre la présence de perchlorates dans l'eau de boisson et le niveau moyen de T4 chez les nouveau-nés |
| Li <i>et al.</i> (2000b) | 2 villes du Nevada (USA) : Las Vegas et Reno | 407 nouveau-nés à Las Vegas (présence de perchlorate) 133 nouveau-nés à Reno (absence de perchlorate) | <i>Idem</i> Li <i>et al.</i> (2000a) | Entre décembre 1998 et octobre 1999 | âge ; sexe | TSH | Absence d'association entre la présence de perchlorates dans l'eau de boisson et le niveau moyen de TSH chez les nouveau-nés |
| Li <i>et al.</i> (2001) | Villes du comté de Clark <i>versus</i> villes du comté de Washoe Villes du comté de Clark <i>versus</i> ensemble des villes des autres comtés du Nevada (USA) | 176 847 patients du programme Medicaid sélectionnés sur le critère d'une pathologie thyroïdienne | Villes du comté de Clark : présence de perchlorate à environ 8 µg/L entre 1997 et 1998 Autres comtés du Nevada (y compris Washoe) : absence de détection | Entre janvier 1997 et décembre 1998 | - | Pathologies thyroïdiennes (goitre simple et non spécifique, goitre nodulaire non-toxique, thyrotoxicose avec ou sans goitre, hypothyroïdie congénitale, hypothyroïdie acquise, thyroïdite, cancers de la thyroïde, autres maladies de la thyroïde) | Absence d'association entre la présence de perchlorates dans l'eau de boisson et la prévalence de chaque pathologie thyroïdienne chez les patients du programme Medicaid |
| Kelsh <i>et al.</i> (2003) | Villes du Sud de la Californie (USA) : Redlands <i>versus</i> les autres villes du comté de San Bernardino et du comté de Riverside | 15 090 nouveau-nés à Redlands (présence de perchlorate) 685 161 nouveau-nés dans les autres villes des comtés de San Bernardino et de Riverside (absence de perchlorate) | A Redlands : entre 4 et 130 µg/L en eau brute ou traitée. Un rapport de la municipalité de 2001/2002 rapporte des teneurs entre < 4 µg/L et 9 µg/L Autres comtés de San Bernardino et de Riverside : absence de détection | Entre 1983 et 1997 | âge de l'enfant au moment du prélèvement ; sexe ; origine ethnique ; poids de naissance ; nombre de grossesse de la mère ; année de naissance | Survenue d'hypothyroïdie congénitale TSH | Absence d'association entre la présence de perchlorates dans l'eau de boisson et la survenue de cas d'hypothyroïdie congénitale Absence d'association entre la présence de perchlorates dans l'eau de boisson et les niveaux de TSH chez les nouveau-nés |

| Auteurs, année de publication | Région | Description des groupes d'exposition | Niveau d'exposition au perchlorate dans l'eau de boisson | Durée de l'étude | Facteurs de confusion pris en compte | Paramètres thyroïdiens étudiés | Principaux résultats |
|--------------------------------|--|--|--|---------------------------------|--|---|---|
| Buffler <i>et al.</i> (2006) | Villes de Californie (USA) | 50 326 nouveau-nés dans 24 communes exposées au perchlorate <i>versus</i> 291 931 nouveau-nés de 287 communes non-exposées au perchlorate | Villes alimentée par une eau de boisson présentant une teneur en perchlorate > 5 µg/L <i>versus</i> < 5 µg/L | En 1998 | poids de naissance ; origine ethnique ; sexe ; statut de grossesse multiple | Survenue d'hypothyroïdie congénitale TSH | Absence d'association entre la présence de perchlorates dans l'eau de boisson et la survenue de cas d'hypothyroïdie congénitale Absence d'association entre la présence de perchlorates dans l'eau de boisson et les niveaux de TSH chez les nouveau-nés |
| Amitai <i>et al.</i> (2007) | 3 villes en Israël (Ramat Hasharon, Hertzlia et Morasha) | 97 nouveau-nés à Morasha (zone très exposée) 216 nouveau-nés à Ramat Hasharon (ville exposée) 843 nouveau-nés à Hertzlia (ville non exposée) | A Morasha : teneurs > à 340 µg/L A Ramat Hasharon : de 42 à 94 µg/L A Hertzlia : teneurs < à 3 µg/L | Entre janvier et septembre 2004 | âge ; sexe ; poids de naissance ; durée de la grossesse | T4 | Absence d'association entre la présence de perchlorates dans l'eau de boisson et les niveaux de T4 chez les nouveau-nés israéliens |
| Steinmaus <i>et al.</i> (2010) | Villes de Californie (USA) | 497 458 nouveau-nés | Villes alimentée par une eau de boisson présentant une teneur en perchlorate > 5 µg/L <i>versus</i> < 5 µg/L | Entre janvier et décembre 1998 | sexe ; origine ethnique ; poids de naissance ; type d'alimentation ; âge de la mère ; revenus ; âge de l'enfant au moment du prélèvement | TSH | Association entre la présence de perchlorates dans l'eau de boisson à des teneurs supérieures à 5 µg/L et les niveaux de TSH chez les nouveau-nés |

| Auteurs, année de publication | Région | Description des groupes d'exposition | Niveau d'exposition au perchlorate dans l'eau de boisson | Durée de l'étude | Facteurs de confusion pris en compte | Paramètres thyroïdiens étudiés | Principaux résultats |
|-------------------------------|--------------------|--|--|------------------------|---|--------------------------------|--|
| Cao <i>et al.</i> (2010) | Pennsylvanie (USA) | 92 enfants de moins de 1 an | Dosage de perchlorates dans les urines sur 206 échantillons | Deuxième semestre 2004 | Age, origine géographique, indice de masse corporelle, sexe, type d'alimentation (lait maternel, biberon reconstitué au lait de vache, biberon reconstitué au lait de soja) | TSH T4 | En utilisant le modèle linéaire mixte multivarié prenant en compte l'ensemble des anions goitrigènes, des associations sont mises en évidence entre thiocyanates urinaires ou nitrate urinaires et TSH ou T4 mais pas entre perchlorates urinaire et TSH ou T4. Néanmoins, il existe une association entre perchlorates urinaire et TSH chez les enfants présentant une iodurie inférieure à 100 µg/L (en revanche, absence d'association pour T4) |
| Leung <i>et al.</i> (2012) | Boston (USA) | 64 mères et leurs enfants âgés de 1 à 3 mois | Dosage de perchlorates dans les urines maternelles (médiane : 3,1 µg/L ; étendue : [0,2-22,4]) ; dans les urines infantiles (médiane : 4,7 µg/L ; étendue : [0,3-25,3]) et dans le lait maternel (médiane : 4,4 µg/L ; étendue : [0,5-29,5]) | 2008-2011 | Age de la mère, origine géographique, statut tabagique, utilisation de compléments alimentaires iodés et complémentation alimentaire infantile | TSH T4 libre | Absence d'association entre les teneurs en perchlorates, en iodures et en thiocyanates dans le lait maternel, les urines maternelles et les urines infantiles d'une part et les concentrations sériques en TSH et en T4 libre chez les enfants d'autre part |

Annexe 5 : Tableau des résumés des études épidémiologiques relatives aux associations entre une exposition hydrique au perchlorate et des modifications sur les paramètres thyroïdiens chez des femmes enceintes, des femmes en âge de procréer et d'autres adultes (réactualisation de l'avis de l'Anses du 20 juillet 2012).

| Auteurs, année de publication | Région | Description des groupes d'exposition | Niveau d'exposition au perchlorate dans l'eau de boisson | Durée de l'étude | Facteurs de confusion pris en compte | Paramètres thyroïdiens étudiés | Principaux résultats |
|----------------------------------|---|--|---|-----------------------------------|--|--------------------------------|--|
| Télez Télez <i>et al.</i> (2005) | 3 villes au Chili (Taltal, Chañaral et Antofagasta) | 60 femmes enceintes par villes vues au cours de trois visites médicales (2 avant l'accouchement et une après l'accouchement) | À Taltal : teneurs entre 72 et 139 µg/L (moyenne de 114 µg/L) À Chañaral : teneurs entre 4,7 et 7,3 µg/L (moyenne de 5,8 µg/L) À Antofagasta : absence de détection (LoD de 4 µg/L) | Entre novembre 2002 et avril 2004 | iodurie ; anticorps anti-thyroperoxydase ; anticorps anti-thyroblobuline | T3 T4 libre TSH Tg | Absence d'association entre la présence de perchlorates dans l'eau de boisson et les niveaux des paramètres thyroïdiens évalués chez les femmes enceintes Absence d'association entre la présence de perchlorates dans l'eau de boisson et les poids de naissance, la circonférence de la tête ou la taille des nouveau-nés |
| Blount <i>et al.</i> (2006) | USA | 1188 hommes et 1111 femmes de plus de 12 ans inclus dans l'enquête américaine NHANES 2001-2002 | Estimation de l'exposition par mesure de la concentration urinaire en perchlorates | 2001-2002 | âge, albumine sérique, cotinine sérique, apports calorifiques, statut de la grossesse, statut de la ménopause, statut pré-menstruel, protéine C-réactive, durée du jeûne, indice de masse corporelle, créatinine urinaire, iodurie, nitrate urinaire, thiocyanate urinaire, origine ethnique, prise de médicaments | T4 TSH | Absence d'association entre la concentration urinaire en perchlorates et la concentration sérique en TSH et en T4 chez les hommes Association entre la concentration urinaire en perchlorates et la concentration sérique en TSH et en T4 chez les femmes présentant une iodurie < 100 µg/L Absence d'association entre la concentration urinaire en |

| Auteurs, année de publication | Région | Description des groupes d'exposition | Niveau d'exposition au perchlorate dans l'eau de boisson | Durée de l'étude | Facteurs de confusion pris en compte | Paramètres thyroïdiens étudiés | Principaux résultats |
|--------------------------------|--------|--|--|-----------------------------------|--|--------------------------------|---|
| | | | | | | | perchlorates et la concentration sérique en T4 mais association avec TSH sérique chez femmes présentant une iodurie > 100 µg/L |
| Steinmaus <i>et al.</i> (2007) | USA | 1109 femmes de plus de 12 ans issues de l'enquête américaine NHANES 2001-2002 dont 385 présentaient une iodurie inférieure à 100 µg/L | Estimation de l'exposition par mesure de la concentration urinaire en perchlorates | 2001-2002 | Age, origine géographique, statut iodé, albumine sérique, indice de masse corporelle, apports calorifiques, statut de la grossesse, statut de la ménopause, statut pré-menstruel, protéine C-réactive, durée du jeûne, nitrate urinaire, statut de l'allaitement, prise de médicaments Statut tabagique, iode urinaire, cotinine urinaire, thiocyanate urinaire | T4 TSH | Association entre la concentration urinaire en perchlorates et T4 chez les femmes présentant une iodurie inférieure à 100 µg/L mais pas d'association chez les femmes présentant une iodurie supérieure à 100 µg/L. Cette association est plus forte chez les fumeurs que chez les non fumeurs (coefficient d'interaction entre perchlorates et tabac : $\beta = 1,12$; $p=0,008$) |
| Gibbs <i>et al.</i> (2008) | Chili | Les observations de l'étude de Téllez Téllez <i>et al.</i> (2005) des trois villes menées au cours des 3 examens médicaux ont été poolées (soit 202 mesures de T4 libre chez 149 femmes enceintes et 220 mesures de TSH chez 155 femmes enceintes) | Estimation de l'exposition par mesure de la concentration urinaire en perchlorates | Entre novembre 2002 et avril 2004 | âge, semaines de grossesse, consommation de tabac, iodurie, créatinine urinaire | T4 libre TSH | Absence d'association entre la concentration urinaire en perchlorates et T4 libre ou TSH chez femmes enceintes pour une iodurie inférieure ou supérieure à 100 µg/L (seules 17 mesures de TSH et de T4 libres concernent des femmes enceintes) |

| Auteurs, année de publication | Région | Description des groupes d'exposition | Niveau d'exposition au perchlorate dans l'eau de boisson | Durée de l'étude | Facteurs de confusion pris en compte | Paramètres thyroïdiens étudiés | Principaux résultats |
|-------------------------------|--|---|--|------------------|---|--|--|
| | | | | | | | présentant une iodurie inférieure à 100 µg/L) |
| Pearce <i>et al.</i> (2010) | Cardiff (UK) Turin (Italie) | 1 ^{ère} sous-cohorte : 374 femmes enceintes de Cardiff et 261 femmes de Turin qui présentent toutes de fortes concentrations sériques en TSH et de faibles niveaux sériques en T4 au 1 ^{er} trimestre 2 ^{ème} sous-cohorte : 480 femmes euthyroïdiennes de Cardiff et 526 femmes euthyroïdiennes de Turin | Estimation de l'exposition par mesure de la concentration urinaire en perchlorates | 2002-2006 | Anticorps anti-thyroperoxydase ; concentration urinaire en thiocyanate et en nitrate | T4 libre TSH | Absence d'association dans les deux sous-cohortes entre la concentration urinaire en perchlorates et les teneurs sériques en T4 libre ou TSH chez les femmes enceintes au 1 ^{er} trimestre de leur grossesse, même si la iodurie est < 100 µg/L |
| Pearce <i>et al.</i> (2011) | Los Angeles (USA) Cordoba (Argentine) | 134 femmes enceintes au 1 ^{er} trimestre de leur grossesse à Los Angeles 107 femmes enceintes au 1 ^{er} trimestre de leur grossesse à Cordoba | Estimation de l'exposition par mesure de la concentration urinaire en perchlorates (médiane de 7,8 µg/L à Los Angeles et de 13,5 µg/L à Cordoba) | 2004-2007 | Iodurie ; anticorps anti-thyroperoxydase ; durée de la grossesse ; créatinine urinaire | TSH Indice T4 libre T3 total | Absence d'association dans les deux villes entre la concentration urinaire en perchlorates et les paramètres thyroïdiens étudiés chez les femmes enceintes au 1 ^{er} trimestre de leur grossesse, même si la iodurie est < 100 µg/L |
| Schreinemachers (2011) | USA | 1010 hommes et 1084 femmes, âgés de 6 à 85 ans issus de l'étude américaine NHANES 2001-2002 | Estimation de l'exposition par mesure de la concentration urinaire en perchlorates | 2001-2002 | Iodurie, âge, créatinine urinaire, origine géographique, indice de masse corporelle, cotinine urinaire, indice sur la pauvreté, durée du jeûne, thiocyanate urinaire, nitrate | Indicateurs indirects selon l'auteur (taux d'hémoglobine, taux d'hématocrite et taux de lipoprotéines haute densité) | Une diminution des taux d'hémoglobine et d'hématocrite est associée avec la concentration urinaire en perchlorates chez les garçons, les hommes, les femmes âgées de 15 à 49 ans |

| Auteurs, année de publication | Région | Description des groupes d'exposition | Niveau d'exposition au perchlorate dans l'eau de boisson | Durée de l'étude | Facteurs de confusion pris en compte | Paramètres thyroïdiens étudiés | Principaux résultats |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---|---|--|
| | | | | | urinaire, apports calorifique, protéine C-réactive, consommation d'alcool, consommation de médicaments | | et des femmes enceintes. Une diminution du taux de lipoprotéines haute densité est observée chez les hommes |
| Gold <i>et al.</i> (2013) | Sacramento (USA) | 814 femmes vivant depuis au moins 6 mois sur un des trois sites retenu selon l'historique de contamination en perchlorate | Estimation de l'exposition par mesure de la concentration urinaire en perchlorates chez 178 femmes | 2001-2007 | Age, origine géographique, difficultés économiques, assurance santé, revenus annuels, emploi, statut marital, tabagisme, activité physique, indice de masse corporelle, histoire familiale pour les problèmes de santé | TSH T4 libre Pathologies de la thyroïde (hyperthyroïdie, hypothyroïdie, prise de médicaments) | Absence d'association pour les 3 sites entre la concentration urinaire en perchlorates et les paramètres thyroïdiens évalués |
| Mendez et Eftim (2012) | USA | 970 hommes et 907 femmes issues de l'étude américaine NHANES 2007-2008 | Estimation de l'exposition par mesure de la concentration urinaire en perchlorates ajustée sur la créatinine | 2007-2008 | Age, origine géographique, indice de pauvreté, tabagisme, indice de masse corporelle, cotinine sérique, maladies thyroïdiennes passées, anticorps anti-thyroglobuline, anticorps anti-thyroperoxydase, prise de médicaments, iodurie, nitrate urinaire, thiocyanate urinaire, phtalates urinaires | TSH T4 libre et totale T3 libre et totale | Associations entre la concentration urinaire en perchlorates et les teneurs sériques en T4 libre, en T4 totale et en T3 totale chez les hommes et les femmes |
| Pearce <i>et al.</i> (2012) | Athènes (Grèce) | 134 femmes enceintes recrutées dans un | Estimation de l'exposition par | 2008-2010 | Thiocyanate urinaire, iodurie, anticorps anti- | TSH T4 libre | Absence de corrélation entre la |

| Auteurs, année de publication | Région | Description des groupes d'exposition | Niveau d'exposition au perchlorate dans l'eau de boisson | Durée de l'étude | Facteurs de confusion pris en compte | Paramètres thyroïdiens étudiés | Principaux résultats |
|--------------------------------|--------|---|---|------------------|---|---|---|
| | | hôpital d'Athènes | mesure de la concentration urinaire en perchlorates (médiane : 4,1 µg/L ; étendue : 0,2 – 118,5 µg/L) | | thyroperoxydase, durée de la grossesse et âge de la mère | T3 libre | concentration urinaire en perchlorates et TSH sérique mais corrélation inverse avec T4 libre et T3 libre par le test de corrélation de Spearman Absence d'association entre la concentration urinaire en perchlorates et les paramètres thyroïdiens évalués après prise en compte des facteurs de confusion par régression linéaire multiple |
| Bruce <i>et al.</i> (2013) | USA | 833 hommes et 711 femmes issus de l'étude américaine NHANES 2001-2002 | Estimation de l'exposition par mesure de la concentration urinaire en équivalent perchlorates (approche PEC, prenant en compte perchlorates, thiocyanates, nitrates et iodures) | 2001-2002 | Age, durée du jeûne, albumine sérique, thyroglobuline sérique, anticorps anti-thyroperoxydase sérique, indice de masse corporelle, apport calorifique, cotinine sérique, taux de protéine C-réactive, créatinine urinaire, origine géographique et utilisation de médicaments | TSH T4 libre et totale T3 libre et totale | Faible association entre PEC (concentration équivalente en perchlorates) urinaire et T4 totale mais absence d'association entre PEC urinaire et TSH, T4 libre, T3 totale et T3 libre |
| Steinmaus <i>et al.</i> (2013) | USA | 491 hommes et 516 femmes issus de l'étude américaine NHANES 2007-2008 | Groupe A (n = 390) : tertile bas pour perchlorates urinaire, tertile bas pour thiocyanates urinaire | 2007-2008 | Age, sexe, gravité spécifique de l'urine, thiocyanate urinaire, iodurie, nitrate urinaire, statut de la | TSH T4 libre et totale | Différence significative des niveaux de T4 libre entre les individus des groupes A et C (différence |

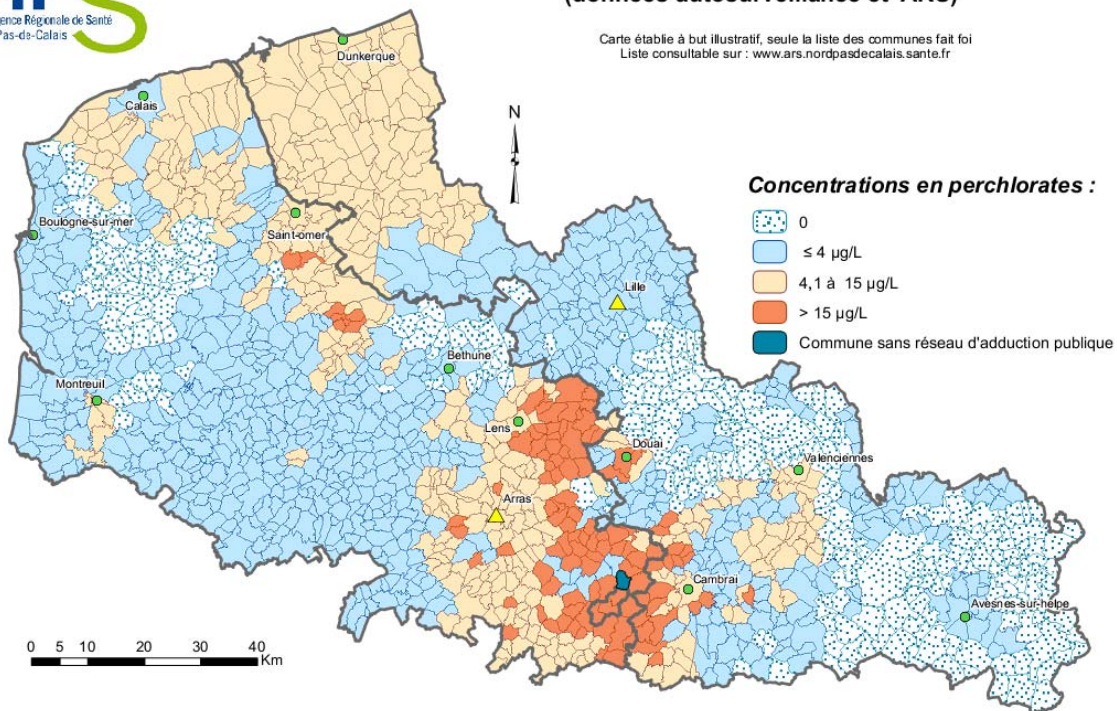
| Auteurs, année de publication | Région | Description des groupes d'exposition | Niveau d'exposition au perchlorate dans l'eau de boisson | Durée de l'étude | Facteurs de confusion pris en compte | Paramètres thyroïdiens étudiés | Principaux résultats |
|-------------------------------|--------|--------------------------------------|--|------------------|--|--------------------------------|--|
| | | | <p>et iodurie $\geq 100 \mu\text{g/L}$ Groupe B (n = 553) : tertile moyen pour perchlorates urinaire, tertile moyen pour thiocyanates urinaire et iodurie $\geq 100 \mu\text{g/L}$ Groupe C (n = 64) : tertile haut pour perchlorates urinaire, tertile haut pour thiocyanates urinaire et iodurie $< 100 \mu\text{g/L}$</p> | | <p>grossesse, statut de la ménopause, statut pré-menstruel, statut de la lactation, obésité, prise de médicament, histoire personnelle concernant les problèmes thyroïdiens, anticorps anti-thyroglobuline, anticorps anti-thyroperoxydase, apports calorifiques, durée du jeûne, albumine, origine géographique, niveau d'éducation et revenu professionnel</p> | | <p>moyenne de 0,058 $\mu\text{g/dl}$; IC95% [0,012-0,104] soit une différence d'environ 7 %</p> <p>Différence significative des niveaux de T4 totale entre les individus des groupes A et C (différence moyenne de 1,07 $\mu\text{g/dl}$; IC95% [0,14-0,65] soit une différence d'environ 13 %</p> |

Annexe 6 Cartographie réalisée par l'ARS Nord pas de Calais des teneurs en ions perchlorate dans les eaux de distribution de cette région.



TENEURS EN PERCHLORATES DANS L'EAU DE DISTRIBUTION
(données autosurveillance et ARS)

Carte établie à but illustratif, seule la liste des communes fait foi
Liste consultable sur : www.ars.nordpasdecalais.sante.fr



Source : ARS Pôle Qualité des Eaux
Carte mise à jour le 24/09/2013