



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

**relatif aux études épidémiologiques portant sur les associations entre une exposition aux ions perchlorate dans l'eau de boisson et la fonction thyroïdienne dans des populations spécifiques**

---

*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.*

---

### **1. RAPPEL DE LA SAISINE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 27 avril 2012 par la Direction générale de la santé (DGS) d'une demande d'avis sur les études épidémiologiques portant sur les associations entre une exposition aux ions perchlorate dans l'eau de boisson et la fonction thyroïdienne chez la femme enceinte, le fœtus et le nouveau-né.

### **2. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Suite à la publication de l'avis de l'Anses du 18 juillet 2011 relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi l'Anses les 1<sup>er</sup> août 2011 et 12 décembre 2011 pour étudier la présence potentielle d'ions perchlorate dans les laits infantiles, calculer l'exposition alimentaire à l'ion perchlorate des enfants de 0 à 6 mois et examiner la pertinence de la prise en compte des anions goitrigènes présents dans l'environnement (notamment ions thiocyanate et ions nitrate) dans l'évaluation des risques sanitaires.

La DGS a saisi l'agence le 27 avril 2012 afin d'évaluer les risques sanitaires potentiels liés à un dépassement des limites de gestion dans l'eau de boisson de l'ion perchlorate de 15 µg/L pour les adultes et de 4 µg/L pour les enfants de moins de 6 mois, sur la base des données épidémiologiques portant sur d'éventuelles associations entre une exposition hydrique au perchlorate et des modifications des niveaux de concentration de TSH et d'hormones thyroïdiennes chez les populations *a priori* les plus sensibles (*i.e.* femmes enceintes, fœtus et nouveau-nés). Cette demande intervient à la suite de la mise en évidence récente de niveaux de concentration d'ion perchlorate supérieurs aux valeurs de gestion dans des eaux de ressource et l'eau distribuée dans plusieurs unités de distribution du Nord-Pas de Calais.

### 3. 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'agence a mis en place un groupe d'expertise collective d'urgence qui s'est réuni les 29 mai et 20 juin 2012 afin d'examiner les études épidémiologiques publiées portant sur les associations entre une exposition aux ions perchlorate dans l'eau de boisson et la fonction thyroïdienne chez les femmes enceintes et les nouveau-nés.

### 4. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GROUPE D'EXPERTISE COLLECTIVE D'URGENCE

#### 4.1. Rappels sur la méthode de construction des valeurs toxicologiques de référence par ingestion de l'ion perchlorate et des valeurs de gestion pour l'eau destinée à la consommation humaine

##### 4.1.1. Rappel concernant la valeur toxicologique de référence par ingestion du perchlorate

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 principalement 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. Parmi les individus du groupe exposé à la plus basse dose, les auteurs observent une diminution de l'incorporation de l'iode radiomarqué dans la thyroïde de 1,8 %. Compte tenu de la relation entre une inhibition de l'incorporation des iodures dans la thyroïde et les variations du taux sérique d'hormones thyroïdiennes chez l'Homme, et des incertitudes qui l'entourent, l'inhibition de 1,8 % de l'incorporation de l'iode dans la thyroïde par compétition avec l'ion perchlorate au niveau du symporteur sodium / iode est une inhibition faible qui peut être qualifiée d'effet biologique et qui n'est pas un effet adverse. Aussi, cette dose de  $0,007 \text{ mg.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$  a été retenue comme dose sans effet observable (DSEO). Dans l'étude de Greer *et al.*, aucune modification significative concernant les concentrations sériques en hormones thyroïdiennes n'a été mise en évidence quelle que soit la dose d'exposition aux ions perchlorate testée.

Cette DSEO de  $7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$  a été retenue comme point de départ de 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 a une thyroïde fonctionnelle dès la fin du premier trimestre de grossesse et l'activité thyroïdienne fœtale est élevée, même en situation d'apports satisfaisants en iode, contrairement à l'adulte chez qui les thyrocytes sont essentiellement au repos. De ce fait, la thyroïde de l'adulte est davantage capable de s'adapter en cas de déficience en iode. Par ailleurs, les situations d'hypothyroïdies montrent que la préoccupation principale liée au déficit en hormones thyroïdiennes chez le fœtus et l'enfant concerne le développement neurocomportemental, qui pourrait être altéré en cas de dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Haddow *et al.*, 1999 ; Pop *et al.*, 1999). Ces constats conduisent à envisager le fœtus et le nouveau-né comme *a priori* plus susceptibles au regard du déficit en hormones thyroïdiennes ;
- le choix de l'effet critique, de l'étude pivot, de la dose repère servant à dériver la valeur toxicologique de référence et du facteur d'incertitude intra-spécifique de 10 retenus dans

l'avis de l'Anses de juillet 2011 ont également été proposés par d'autres agences sanitaires dont l'US National Academy of Sciences et US EPA en 2005, l'ATSDR en 2009 et l'INERIS en 2011.

A partir de cette DSEO, la VTR a été construite par application d'un facteur 10 d'incertitude intra-spécifique, pour prendre en compte les populations humaines les plus sensibles.

L'adoption de la VTR de  $0,7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$  constitue un choix conservateur, dans la mesure où l'effet retenu ne s'appuie pas sur une observation clinique (hypothyroïdie) ou sur une altération biologique directement causale (diminution des taux sanguins en hormones thyroïdiennes) mais sur un bioindicateur précoce de dysfonctionnement. Autrement dit, il n'est pas possible d'interpréter un dépassement modéré de la VTR en termes de survenue d'un effet thyroïdien clinique directement observable chez les individus constituant une population exposée.

Afin de considérer une inhibition de l'incorporation des iodures dans la thyroïde qui serait susceptible de mieux refléter une variation significative des niveaux en hormones thyroïdiennes comme effet adverse, le JECFA a récemment élaboré une valeur toxicologique de référence pour le perchlorate ayant pour point de départ une *benchmark dose* (BMD) construite sur la base de la relation dose-réponse de l'étude de Greer *et al.* (2002) pré-citée. La *benchmark response* (BMR) retenue par le JECFA est une inhibition de 50 % de l'incorporation des iodures dans la thyroïde censée ne pas entraîner de conséquences sur les concentrations sanguines en hormones thyroïdiennes chez l'adulte, sur la base des données cliniques pour des exposition chroniques et subchroniques chez l'adulte sain (JECFA, 2011). Après application d'un facteur 10 pour l'incertitude intra-spécifique, la VTR du JECFA est par conséquent plus élevée ( $10 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ ) que les valeurs proposées par d'autres organismes.

#### **4.1.2. Rappel concernant les valeurs de gestion du perchlorate retenues par la DGS pour l'eau destinée à la consommation humaine**

A la suite de la publication par l'agence le 18 juillet 2011 de l'avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans l'eau destinée à la consommation humaine, la DGS a retenu une valeur de gestion de  $15 \mu\text{g/L}$  qui est 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. Cette approche retenue par l'Anses en 2011 a été proposée comme valeur projet par l'US EPA en 2005 (US EPA, 2005).

Pour les enfants de moins de six mois, la valeur de gestion de  $4 \mu\text{g/L}$  retenue correspond à une démarche classique de l'OMS pour les nourrissons, soit un scénario de 0,75 litre d'eau de boisson par jour pour un poids corporel de 5 kg (OMS, 2011).

#### **4.2. Expositions hydriques du nouveau-né aux ions perchlorate par voie d'ingestion et effets thyroïdiens**

Les dix études épidémiologiques publiées recensées dans le tableau de synthèse figurant en annexe 1 sont relatives aux recherches d'associations entre une exposition à l'ion perchlorate *via* la consommation d'eau de boisson et la fonction thyroïdienne chez les nouveau-nés.

D'une façon générale, la prise en compte du statut de l'iode dans la population exposée au perchlorate *via* l'eau de boisson est nécessaire pour interpréter les éventuels effets thyroïdiens observés. Or, la plupart des études épidémiologiques examinées par les experts ne prennent pas en compte cette variable comme facteur de confusion, souvent parce que cette variable n'est pas disponible.

La majorité des études examinées ne mettent pas en évidence d'association entre, d'une part la présence d'ion perchlorate dans l'eau de boisson à des concentrations inférieures à une centaine de microgrammes par litre, et d'autre part la survenue d'hypothyroïdie congénitale ou d'altérations des niveaux de TSH ou de T4 chez les nouveau-nés (Lamm et Doemland, 1999 ; Crump *et al.*,

2000 ; Li *et al.* 2000a ; Li *et al.* 2000b ; Li *et al.* 2001 ; Kelsh *et al.*, 2003 ; Buffler *et al.*, 2006 ; Amitai *et al.*, 2007).

Toutefois, deux études épidémiologiques mettent en évidence des relations entre ces paramètres (Brechner *et al.*, 2000 ; Steinmaus *et al.*, 2010).

Ainsi, à partir des données sur les niveaux de TSH dosés dans des échantillons sanguins dans le cadre du programme NBS (Newborn Screening Program) de l'Etat d'Arizona (USA) entre octobre 1994 et fin 1997, Brechner *et al.* ont recherché une association entre la contamination en perchlorate dans l'eau de boisson et les niveaux de TSH néonatale. La population exposée concerne 1099 nouveau-nés de la ville de Yuma (68 000 habitants) alimentée par une eau distribuée produite à partir de l'eau brute du lac Mead, contaminé par l'ion perchlorate. La population non exposée concerne 443 nouveau-nés de la ville de Flagstaff (58 000 habitants).

Les données concernant la quantification des niveaux de contamination par le perchlorate de l'eau sont peu précises : les auteurs signalent qu'en 1999, la teneur en perchlorate dans l'eau destinée à la consommation humaine de la ville de Yuma était d'environ 6 µg/L, tandis que l'ion perchlorate n'avait pas été détecté dans les eaux d'alimentation de la ville de Flagstaff (limite de détection analytique comprise entre 1 et 4 µg/L). Après ajustement sur l'âge de l'enfant au moment de la mesure et sur l'origine géographique, les niveaux de TSH chez les nouveau-nés de Yuma étaient significativement plus élevés que ceux chez les nouveau-nés de la ville de Flagstaff (niveau médian de la TSH à Yuma de 19,9 µU/mL, étendue de l'inter-quartile : 12,5 – 28,3 µU/mL ; niveau médian de la TSH à Flagstaff de 13,4 µU/mL, étendue de l'inter-quartile : 8,8 – 18,9 µU/mL). Cette étude écologique montre une association entre la présence de perchlorate dans l'eau de boisson et les niveaux de TSH chez les nouveau-nés. Les auteurs rapportent aussi une différence non significative du nombre de cas d'hypothyroïdie congénitale entre les deux villes entre octobre 1994 et août 1999 (4 cas à Yuma et aucun cas à Flagstaff). En revanche, les niveaux de T4 des nouveau-nés n'étaient pas significativement différents entre les deux villes après ajustement sur l'origine géographique (Brechner *et al.*, 2000).

D'autres auteurs ont remis en cause l'interprétation de ces résultats, en signalant que les âges des nouveau-nés au moment de la mesure de TSH étaient déséquilibrés selon les groupes, et en suggérant que les différences observées seraient davantage imputables à la diversité des pratiques médicales, à des facteurs démographiques ainsi qu'à d'autres facteurs géographiques (influence de l'altitude des villes notamment) plutôt qu'à des différences d'exposition au perchlorate entre les villes de Flagstaff et Yuma (Crump, 2001 ; Goodman, 2001 ; Lamm, 2003).

A partir des données du programme californien pour le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale (programme NBS) entre janvier et décembre 1998, Steinmaus *et al.* (2010) ont examiné 497 458 résultats de dosage de TSH chez des nouveau-nés, en stratifiant ces résultats en deux groupes, selon le niveau de contamination en perchlorate de l'eau de boisson alimentant les villes où vivaient les enfants et leurs parents (> 5 µg/L *versus* < 5 µg/L). La contamination de l'eau a été évaluée à partir des mesures de concentration en perchlorate entre 1997 et 1998 (800 mesures de perchlorate concernant 200 captages qui alimentent 66 % de la population californienne). La concentration médiane en perchlorate dans l'eau de boisson était d'environ 8 µg/L et la concentration maximale de 159 µg/L. Les facteurs de confusion pris en compte dans cette étude étaient : le sexe, l'origine géographique, le poids de naissance, le type d'alimentation, l'âge de la mère, le revenu familial et l'âge de l'enfant au moment du prélèvement. Lorsque la comparaison était restreinte aux mesures de TSH effectuées au cours des 24 premières heures de la vie de l'enfant, les auteurs ont rapporté une différence significative entre la fréquence de niveaux de TSH supérieurs à 25 µU/mL (OR = 1,53 ; IC 95% = [1,24 ; 1,89]) ou à 15 µU/mL (OR = 1,23 ; IC 95% = [1,16 ; 1,31]) chez les nouveau-nés des villes exposées par rapport à ceux des villes non exposées. Au contraire, lorsque la TSH était mesurée au-delà des 24 premières heures de la vie de l'enfant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les nouveau-nés des villes exposées par rapport à ceux des villes non exposées avec un seuil de TSH fixé à 25 µU/mL (OR = 0,72 ; IC 95% = [0,41 ; 1,27]). Par contre, une différence statistiquement significative est rapportée lorsque le seuil de TSH est fixé à 8 µU/mL (OR = 1,27 ; IC 95% = [1,22 ; 1,33]).

Cette étude présente des résultats différents de ceux de Buffler *et al.* (2006) qui ne montraient pas d'association entre la présence de perchlorate à plus de 5 µg/L dans l'eau de boisson alimentant des villes de Californie et la survenue de cas d'hypothyroïdie congénitale ou une variation du niveau de TSH évalué lors du dépistage néonatal.

Dans les études de Buffler *et al.* (2006) et de Steinmaus *et al.* (2010), le groupe des nouveau-nés « non exposé » inclut les nouveau-nés vivant dans des villes de Californie alimentées par une eau de boisson présentant une concentration en perchlorate inférieure à 5 µg/L, avec une limite de détection analytique à 4 µg/L. Dans ces études, il n'y a pas de données précises sur la distribution de la contamination de l'eau de boisson en perchlorate dans les groupes « exposés » et « non exposés », ce qui fragilise les résultats avancés par ces études écologiques.

### 4.3. Expositions environnementales de la femme enceinte aux ions perchlorate et effets thyroïdiens

Les cinq études épidémiologiques publiées recensées dans le tableau de synthèse figurant en annexe 2 sont relatives aux associations entre une exposition à l'ion perchlorate *via* l'eau de boisson et la fonction thyroïdienne, en particulier chez la femme enceinte ou chez la femme en âge de procréer.

Quatre de ces études ne montrent pas d'association entre la présence d'ion perchlorate recherchée dans les urines maternelles (biomarqueur de l'exposition aux perchlorates) et des modifications des niveaux de TSH ou d'hormones thyroïdiennes chez les femmes enceintes (Télez Télez *et al.*, 2005 ; Gibbs *et al.*, 2008 ; Pearce *et al.*, 2010 ; Pearce *et al.*, 2011).

Les conclusions de l'étude de Blount *et al.* (2006) ne vont pas dans le même sens. Dans cette étude, une association a été recherchée entre les concentrations urinaires en perchlorate et les concentrations sériques en TSH et en T4 chez 1111 jeunes filles et femmes âgées de plus de 12 ans incluses dans l'étude américaine NHANES 2001-2002. Des modèles de régression multiple qui incluaient la concentration en perchlorate dans les urines et les covariables connues pour être probablement associées aux teneurs sériques en T4 ou TSH ont été utilisées (*i.e.* l'âge, le niveau sérique d'albumine, le niveau sérique de cotinine, les apports calorifiques, le statut de la grossesse, le statut de la ménopause, le statut pré-menstruel, le niveau sérique de protéine C réactive, la durée du jeûne, l'indice de masse corporelle, la concentration urinaire en créatinine, la concentration urinaire en iodures, en nitrates et en thiocyanates, l'origine géographique et la prise de médicaments). La moyenne géométrique de la concentration urinaire en perchlorate était de 2,84 µg/L (IC 95% = [2,54 ; 3,18]). La concentration en perchlorate dans les urines était associée à une augmentation de TSH et à une diminution de T4 chez les jeunes filles et femmes de plus de 12 ans qui présentaient une concentration urinaire en iodures inférieure à 100 µg/L. Pour les femmes qui présentaient une concentration urinaire en iodures supérieure à 100 µg/L, la concentration urinaire en perchlorate était prédictive du niveau sérique de TSH mais pas du niveau sérique de T4 (Blount *et al.*, 2006).

Les auteurs de cette étude ont cherché à étudier la relation entre la concentration en perchlorate dans les urines et la variation de TSH et de T4 chez les jeunes filles et femmes de plus de 12 ans. Pour une variation de concentration en perchlorate dans les urines de 0,19 à 100 µg/L, les auteurs observent une diminution de la T4 de 2,43 µg/dL. En revanche, la faible augmentation de TSH associée à cette diminution importante de T4 n'est pas attendue d'après les connaissances sur la relation entre les teneurs en T4 et en TSH qui est proche d'une exponentielle négative. Par ailleurs, compte tenu du manque de connaissance sur la relation entre une ingestion hydrique d'ions perchlorate et l'excrétion urinaire en perchlorate, l'exploitation de ces résultats ne permet pas de relier une exposition hydrique au perchlorate et une variation de TSH et de T4 chez les jeunes filles et femmes de plus de 12 ans.

Les résultats de cette étude soulignent l'importance du statut iodé de la population comme cofacteur pour étudier d'éventuelles associations entre l'exposition au perchlorate et les modifications d'hormones thyroïdiennes.

#### 4.4. Quelques éléments d'information sur le statut de l'iode dans la population résidant en France

##### 4.4.1. Sources d'apports en iode

La principale source d'iode est alimentaire. Les principaux contributeurs aux apports alimentaires en iode sont les algues, les fruits de mer, les poissons de mer, les œufs et les produits laitiers. Certains agents de texture et certains colorants enrichissent les aliments en iode ainsi que l'utilisation de désinfectants iodés utilisés en pratique vétérinaire. Le sel enrichi en iode est une source d'apport importante en France.

Les tissus animaux (viande de boucherie, volailles) sont naturellement pauvres en iode. Les concentrations sont de même très réduites dans les végétaux et les fruits (Afssa, 2005).

Certaines vitamines pour la grossesse sont enrichies en iode. L'apport iodé non volontaire est lié à certains médicaments, des désinfectants cutanés ou des produits radiologiques.

##### 4.4.2. Statut iodé de la population générale adulte en France

L'enquête sur la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants (SU.VI.MAX. 1994-1995) portant sur 12 014 adultes (dont 7 154 femmes de 35 à 60 ans et 4 860 hommes de 45 à 60 ans) avait montré une iodurie médiane à 85 µg/L chez les hommes et à 82 µg/L chez les femmes. 22 % des femmes et 16 % des hommes présentaient une iodurie inférieure à 50 µg/L. Cette fréquence de carence en iode augmentait avec l'âge. Environ 35 % des sujets avaient une iodurie supérieure à 100 µg/L. Il existait un gradient décroissant ouest-est pour l'excrétion urinaire en iodures (Valeix *et al.*, 1999).

D'après les résultats de l'enquête nationale nutrition santé (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), *i.e.* une iodurie médiane supérieure à 100 µg/L et le 20<sup>ème</sup> percentile de la distribution de l'iodurie dans cette population supérieur à 50 µg/L. En effet, les résultats de l'enquête ENNS montraient chez les adultes une iodurie médiane de 136 µg/L et le 20<sup>ème</sup> percentile de la distribution de l'iodurie de 72 µg/L.

Compte tenu du contexte de cette saisine, il peut être souligné qu'en particulier, pour l'aire géographique Nord-Picardie-Normandie, la médiane de l'iodurie chez les adultes est de 146 µg/L (IC 95 % [128-156]) et le 20<sup>ème</sup> percentile est de 68 µg/L (IC 95 % [62-83]) (DREES, 2010).

##### 4.4.3. Statut iodé de l'enfant de moins de un an en France

Dans une étude descriptive réalisée entre janvier et mars 2000 puis entre janvier et mai 2001 sur le statut en iode de 160 enfants (93 garçons, 67 filles) âgés de 10 jours à 6 ans vus en consultation de protection maternelle et infantile (PMI) dans l'agglomération de Lille, la médiane (étendue) de la concentration en iode urinaire et le pourcentage de concentrations en iode urinaire > 100 µg/L étaient respectivement de 196 µg/L (4-1 042 µg/L) et 76 % dans l'échantillon total. En particulier, chez les enfants de moins de six mois, la médiane des concentrations en iode urinaire était de 183 µg/L et le pourcentage d'enfants ayant des concentrations urinaires en iode supérieures à 100 µg/L était élevé (83 %), ce qui correspondait à une absence de risque de déficience en iode dans cette population (Pouessel *et al.*, 2003).

Dans une étude prospective entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 mai 2005 qui concernait tous les enfants de moins de 1 an vus dans le secteur de pédiatrie polyvalente du CHRU de Lille, 95 (soit 83 %) des 114 enfants de moins de 1 an hospitalisés pendant cette période ont été suivis pour un dosage des iodures sur un échantillon d'urines et 60 % de ces 95 nourrissons ont été suivis pour un dosage de TSH dans le cadre d'un bilan sanguin.

La médiane de l'iodurie était de 328 µg/L (étendue : 12 – 1580 µg/L) : 24 nourrissons (soit 25 %) présentaient un excès en iode (iodurie supérieure à 400 µg/L), tandis que 19 enfants (20 %) présentaient au contraire un déficit en iode (iodurie inférieure à 100 µg/L) et parmi eux, 5 présentaient une carence en iode (iodurie inférieure à 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. Il n'existait pas d'élévation anormale du taux de TSH chez les nourrissons ayant un déficit en iode. 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).

#### 4.4.4. Statut iodé de la femme enceinte en France

Dans trois études réalisées chez des femmes enceintes en fin de grossesse, les apports en iode correspondaient à moins de 50 % des apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la femme enceinte (ANC de 200 µg/jour) (Caron *et al.* 1997 ; Leleu, 1999 ; Pivot, 2003 *in* Afssa, 2005).

Dans une étude réalisée au CHU de Nice chez 108 femmes enceintes en fin de deuxième trimestre de leur grossesse, la médiane de l'iodurie était à 59 µg/L. L'iodurie était inférieure à 50 µg/L chez 51 % des femmes et inférieure à 30 µg/L chez 25 % d'entre elles. 86 % des patientes avaient une iodurie inférieure à 100 µg/L. 6,5 % d'entre elles avaient une iodurie supérieure à 150 µg/L (Brucker-Davis *et al.*, 2004).

L'augmentation des besoins en iode durant la grossesse (200 µg/24 h) est liée à une augmentation de la clairance rénale de l'iodure et à la constitution d'un pool iodé intra-thyroïdien chez le fœtus, nécessaire au delà de 18-20 semaines de grossesse à la synthèse des hormones thyroïdiennes par la thyroïde fœtale.

#### 4.5. Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale

Compte tenu du caractère indispensable du bon fonctionnement thyroïdien pour le développement de l'enfant, le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale a été rendu obligatoire depuis 1978 chez tous les nouveau-nés, sous le contrôle de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (A.F.D.P.H.E.). Il est réalisé trois jours après la naissance en utilisant, comme marqueur, le dosage de la TSH à partir d'un échantillon sanguin prélevé chez le nouveau-né. Ce délai de trois jours est justifié car il existe une augmentation de la TSH sanguine lors des premières heures de la vie de l'enfant, la concentration en TSH se stabilisant par la suite.

Dans la publication de Steinmaus *et al.* (2010), les valeurs retenues comme valeur seuil de la TSH dans l'analyse statistique par régression logistique sont de 25 µU/mL et de 8 µU/mL. Même si le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale est réalisé différemment en France et aux USA, il est possible d'interpréter la valeur de 25 µU/mL comme équivalente à la valeur retenue en France pour le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale par prélèvement sanguin sur papier buvard trois jours après la naissance. La valeur de 8 µU/mL est la valeur relative au 95<sup>ème</sup> percentile de la distribution des résultats du dosage de la TSH dans le sang. Cette valeur pourrait être considérée comme modérément élevée chez le nouveau-né.

#### 4.6. Conclusion et recommandations

Les résultats des études épidémiologiques examinées par les experts ne permettent pas de conclure quant à l'existence ou à l'absence d'une association chez les femmes enceintes ou les nouveau-nés entre les niveaux de TSH et des concentrations en perchlorate dans les eaux de boisson s'étendant dans la plupart des études épidémiologiques de concentrations inférieures aux limites de détection analytiques (le plus souvent de 4 µg/L) jusqu'à une centaine de µg/L<sup>1</sup>. L'absence d'information concernant le statut en iode des populations étudiées rend difficile l'interprétation des données épidémiologiques publiées.

<sup>1</sup> Cette valeur d'une centaine de µg/L est en outre de l'ordre de la valeur limite dans l'eau de boisson 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 µg.kg p.c.<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>) 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'eau du robinet).

Les situations d'hypothyroïdies montrent que la préoccupation principale liée au déficit de production d'hormones thyroïdiennes chez le fœtus et l'enfant concerne le développement neurocomportemental, qui pourrait être altéré en cas de dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Haddow *et al.*, 1999 ; Pop *et al.*, 1999). Le constat de ces altérations, fait chez des enfants dont les mères présentaient pendant la grossesse une hypothyroïdie sévère, relève de situations extrêmes au regard des modifications subtiles des niveaux de TSH et d'hormones thyroïdiennes qui pourraient éventuellement être imputables à une exposition environnementale au perchlorate.

Par conséquent, au vu des données disponibles à ce jour, si un dépassement modéré de la valeur de 15 µg/L chez l'adulte, notamment chez la femme enceinte, et de 4 µg/L chez le nouveau-né ne semble pas associé à des effets cliniquement décelables, il n'est pas possible de quantifier le risque sanitaire lié à un dépassement des seuils de 15 µg/L pour les adultes et de 4 µg/L pour les enfants de moins de 6 mois et donc, de fixer des valeurs dérogatoires.

Recommandations :

Réaliser une étude de faisabilité sur le statut en iode des populations des zones dans lesquelles l'eau de distribution publique est la plus contaminée en perchlorate. Celle-ci permettrait de discuter la pertinence de l'application d'une mesure de gestion qui consisterait à restreindre la consommation d'eau du robinet d'une partie de la population du Nord-Pas de Calais exposée à des niveaux de perchlorate dans l'eau supérieure aux valeurs sanitaires précisées dans l'avis du 18 juillet 2011.

L'utilisation des informations recueillies dans le cadre du dépistage systématique de l'hypothyroïdie congénitale dans le Nord-Pas de Calais pour la mise en œuvre d'une étude épidémiologique visant à quantifier le lien entre la fonction thyroïdienne des nouveau-nés et les niveaux de contamination des eaux de boisson par le perchlorate fait par ailleurs l'objet d'une étude de faisabilité actuellement en cours de réalisation par l'InVS. Les résultats d'une telle étude permettraient éventuellement à terme de contribuer à la révision des valeurs de gestion actuellement retenues par la DGS.

## **5. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte la conclusion et les recommandations du groupe d'expertise collective d'urgence.

**Le directeur général**

**Marc MORTUREUX**

## **MOTS-CLES**

ION PERCHLORATE, EAU DESTINEE A LA CONSOMMATION HUMAINE, ALIMENTATION, THYROÏDE

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Agence française de sécurité sanitaire des aliments (2005) Evaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agroalimentaires. Mars 2005. 120 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) Note de l'Anses relative à la situation de contamination des eaux du Nord-Pas de Calais par les ions perchlorate. Avril 2012. 11 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), pp. 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. pp. 299
- 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), pp. 1865-1871.
- 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), pp. 777-782.
- 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), pp. 798-804.
- 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.
- Crump, C., Weiss, N.S. (2001) Methods and conclusions of the Arizona perchlorate study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 43 (4), pp. 307.
- 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.
- Gibbs, J.P., Van Landingham, C. (2008) Urinary perchlorate excretion does not predict thyroid function among pregnant women. *Thyroid*, 18 (7), pp. 807-808.
- Goodman, G. (2001) The conclusions of the arizona perchlorate study require reexamination [1] *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 43 (4), pp. 305-307.
- 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), pp. 927-937.
- 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), pp. 549-555.
- 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. pp. 24

- 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), pp. 1116-1127.
- 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), pp. 409-411.
- Lamm, S.H. (2003) Perchlorate Exposure Does Not Explain Differences in Neonatal Thyroid Function between Yuma and Flagstaff. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45 (11), pp. 1131-1132.
- Leleu F. (1999) Les troubles dus à la carence iodée chez la femme enceinte et le nouveau-né. Mémoire de fin d'études. Ecole de sages femmes, Hôpital de Poissy Saint-Germain-en-Laye, UFR de Médecine Paris Ouest.
- 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), pp. 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.
- NAS (2005) Health implications of perchlorate ingestion. Washington, DC: National Academies Press. <http://www.nap.edu/books/0309095689/html/>. January 31, 2005.
- OMS (2011) Guideline for drinking-water Quality : 4th edition. ISBN 978 92 4 154815 1. pp. 541
- 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), pp. 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), pp. 412-417.
- Pop, V.J., Vulsma, T. (1999) Impact of maternal thyroid function in pregnancy on subsequent infant health. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 6 (4), pp. 301-307.
- Pivot A.L. (2003) Statut en iode chez la femme enceinte en Limousin (étude ILIMOUSIN). Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de sage-femme. UFR de Médecine, Limoges.
- 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* 2003; 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), pp. 1276-1282.
- 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), pp. 1217-1224.
- Téllez, 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), pp. 963-975.
- US EPA (2005) IRIS. Perchlorate and perchlorate salts. Washington, DC: Integrated Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/iris/subst/>. July 11.
- Valeix, P., Preziosi, P., Rossignol, C., Farnier, M.A., Hercberg, S. (1994) Relationship between urinary iodine concentration and hearing capacity in children. *European Journal of Clinical Nutrition*, 48 (1), pp. 54-59.

**Annexe 1 : Tableau des résumés des études épidémiologiques relatives aux associations entre une exposition hydrique au perchlorate et des modifications sur les paramètres thyroïdiens chez le nouveau-né.**

<b>Auteurs, année de publication</b>	<b>Région</b>	<b>Description des groupes d'exposition</b>	<b>Niveau d'exposition au perchlorate dans l'eau de boisson</b>	<b>Durée de l'étude</b>	<b>Facteurs de confusion pris en compte</b>	<b>Paramètres thyroïdiens étudiés</b>	<b>Résultats</b>
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	aucun	TSH (dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale)	Absence d'association entre la détection de perchlorate 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 géographique	TSH T4	Association entre la détection de perchlorate dans l'eau de boisson et une augmentation du niveau moyen de TSH  Absence d'association entre la détection de perchlorate 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 perchlorate dans l'eau de boisson et une augmentation du niveau moyen de TSH chez les nouveau-nés  Absence d'association entre la détection de perchlorate dans l'eau de boisson et les niveaux de TSH ou la prévalence de goitre chez les écoliers  Association entre la détection en perchlorate dans l'eau de boisson et une augmentation des niveaux de T4 libre jugée non significative sur le plan clinique par les auteurs

**Suite du tableau de l'annexe 1.**

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	Résultats
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 perchlorate 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 perchlorate 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 et 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	aucun	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 perchlorate dans l'eau de boisson et la prévalence de pathologies thyroïdiennes 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 géographique ; poids de naissance ; nombre de grossesse de la mère ; année de naissance	Survenue d'hypothyroïdie congénitale TSH	Absence d'association entre la présence de perchlorate dans l'eau de boisson et la survenue de cas d'hypothyroïdie congénitale  Absence d'association entre la présence de perchlorate dans l'eau de boisson et les niveaux de TSH chez les nouveau-nés

**Suite et fin du tableau de l'annexe 1.**

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	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 géographique ; sexe ; statut de grossesse multiple	Survenue d'hypothyroïdie congénitale TSH	Absence d'association entre la présence de perchlorate dans l'eau de boisson et la survenue de cas d'hypothyroïdie congénitale  Absence d'association entre la présence de perchlorate 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 perchlorate 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 géographique ; 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 perchlorate dans l'eau de boisson à des teneurs supérieures à 5 µg/L et les niveaux de TSH chez les nouveau-nés

**Annexe 2 : Tableau des résumés des études épidémiologiques relatives aux associations entre une exposition hydrique au perchlorate et des modifications sur les paramètres thyroïdiens, en particulier chez la femme enceinte ou la femme en âge de procréer.**

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	Résultats
Téllez Téllez <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)	<p>A Taltal : teneurs entre 72 et 139 µg/L (moyenne de 114 µg/L)</p> <p>A Chañaral : teneurs entre 4,7 et 7,3 µg/L (moyenne de 5,8 µg/L)</p> <p>A Antofagasta : absence de détection (LoD de 4 µg/L)</p>	Entre novembre 2002 et avril 2004	iodurie ; anticorps anti-thyroperoxydase ; anticorps anti-thyroblobuline	T3 T4 libre TSH Tg	<p>Absence d'association entre la présence de perchlorate dans l'eau de boisson et les niveaux des paramètres thyroïdiens évalués chez les femmes enceintes</p> <p>Absence d'association entre la présence de perchlorate dans l'eau de boisson et les poids de naissance, la circonférence de la tête ou la taille des nouveau-nés</p>
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 perchlorate	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 géographique, prise de médicaments	T4 TSH	<p>Absence d'association entre la concentration urinaire en perchlorate et la concentration sérique en TSH et en T4 chez les hommes</p> <p>Association entre la concentration urinaire en perchlorate et la concentration sérique en TSH et en T4 chez les femmes présentant une iodurie &lt; 100 µg/L</p> <p>Absence d'association entre la concentration urinaire en perchlorate et la concentration sérique en T4 mais association avec TSH sérique chez les femmes présentant une iodurie &gt; 100 µg/L</p>

**Suite et fin du tableau de l'annexe 2.**

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	Résultats
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 poolés (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 perchlorate	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 perchlorate et T4 libre ou TSH chez les 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 présentant une iodurie inférieure à 100 µg/L)
Pearce <i>et al.</i> (2010)	Cardiff (UK) et Turin (Italie)	1 <sup>ère</sup> 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 <sup>er</sup> trimestre 2 <sup>ème</sup> sous-cohorte : 480 femmes euthyroïdiennes de Cardiff et 526 femmes euthyroïdiennes de Turin	Estimation de l'exposition par mesure de la concentration urinaire en perchlorate	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 perchlorate et les teneurs sériques en T4 libre ou TSH chez les femmes enceintes au 1 <sup>er</sup> trimestre de leur grossesse, même si la iodurie est < 100 µg/L
Pearce <i>et al.</i> (2011)	Los Angeles (USA) et Cordoba (Argentine)	134 femmes enceintes au 1 <sup>er</sup> trimestre de leur grossesse à Los Angeles 107 femmes enceintes au 1 <sup>er</sup> trimestre de leur grossesse à Cordoba	Estimation de l'exposition par mesure de la concentration urinaire en perchlorate (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 perchlorate et les paramètres thyroïdiens étudiés chez les femmes enceintes au 1 <sup>er</sup> trimestre de leur grossesse, même si la iodurie est < 100 µg/L