



PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

EFFETS SUR LA SANTE ET LEVIERS D'ACTION EN REGION

Le 20 mars 2019, la Région Île-de-France signe la charte Villes et territoires « sans perturbateurs endocriniens » et devient ainsi la première région française à s'engager contre ces substances délétères pour la santé. Les collectivités locales, bénéficiaires d'aides régionales relatives aux équipements scolaires, sportifs ou à la petite enfance, et la Région devront respecter cinq engagements de principe, en faveur de l'environnement et de la santé des Franciliens :

- Restreindre et éliminer à terme l'usage des produits phytosanitaires et biocides qui contiennent des perturbateurs endocriniens et accompagner les habitants dans cette démarche,
- Réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens en développant la consommation d'aliments biologiques,
- Favoriser l'information des professionnels de santé, des collectivités, de la petite enfance et des acteurs économiques,
- Éliminer progressivement les perturbateurs endocriniens des contrats et achats publics par le biais de critères d'éco-conditionnalité,
- Informer tous les ans les citoyens de l'avancement des engagements pris.

Ce Focus santé, basé sur une revue des études, précise les impacts sanitaires des perturbateurs endocriniens, explicite les voies d'exposition à ces polluants et décrit les leviers d'action de la Région.

Auteurs : Jean-Philippe Camard, Célia Colombier
Directrice de publication : Isabelle Grémy

SOMMAIRE

- 2 Introduction
- 3 Perturbateurs endocriniens
- 7 Effets des perturbateurs endocriniens sur la santé
- 10 Evaluation et gestion des risques
- 13 Les leviers pour agir en région
- 17 Conclusion et perspectives
- 18 Références

Introduction

Dans notre vie quotidienne, nous sommes exposés par le biais de nombreux produits de consommation et d'équipement à une grande variété de substances chimiques. Même à faibles doses, certaines de ces substances peuvent agir sur le système hormonal de notre corps. Il s'agit des perturbateurs endocriniens.

Bien qu'il existe encore un niveau de preuves modéré indiquant que des expositions à faible dose à des perturbateurs endocriniens causent des effets négatifs sur l'homme, le grand nombre de recherches menées expérimentalement sur des animaux et les observations sur la faune sauvage suggèrent que les perturbateurs endocriniens peuvent causer :

- une baisse de la fécondité masculine et une baisse du nombre des naissances masculines,
- des anomalies dans les organes reproducteurs mâles,
- des problèmes de santé reproductive des femmes, y compris des problèmes de fertilité,
- une puberté précoce,
- une augmentation des cancers du sein, de l'ovaire et de la prostate,
- une augmentation des maladies immunitaires et auto-immunes,
- certaines maladies neurodégénératives,
- des effets sur l'obésité et le diabète.

L'engagement de la Région Île-de-France en matière de lutte contre les perturbateurs endocriniens est aussi affirmé au niveau de l'Etat. Le Plan régional santé environnement 3^e génération (PRSE3) élaboré par l'Agence régionale de santé (ARS) et la Préfecture de Région, a fait de la santé environnementale un enjeu majeur de santé publique. Les perturbateurs endocriniens font l'objet des points 1.2 sur la prévention des risques émergents liés au changement global, 2.3 sur l'identification des sources de polluants, et sont au centre de l'axe 4 « Protéger et accompagner les populations vulnérables ».

Perturbateurs endocriniens

Mécanismes de perturbation

Certaines substances chimiques peuvent agir sur le système endocrinien de plusieurs façons.

- Elles peuvent imiter l'activité biologique d'une hormone en se liant à un récepteur cellulaire, entraînant une réponse injustifiée ;
- Elles peuvent se lier au récepteur mais ne pas l'activer ;
- Enfin, elles peuvent interférer ou bloquer la fabrication ou le contrôle des hormones naturelles ou de leurs récepteurs, par exemple en modifiant leur métabolisme.

En découle un certain nombre de conséquences potentielles pour l'organisme : altération des fonctions de reproduction, malformation des organes reproducteurs, développement de tumeurs au niveau des tissus producteurs ou cibles des hormones (thyroïde, sein, testicules, prostate, utérus...), perturbation du fonctionnement de la thyroïde, du développement du système nerveux et du développement cognitif, modification du sex-ratio (diminution du nombre de naissance masculine)...

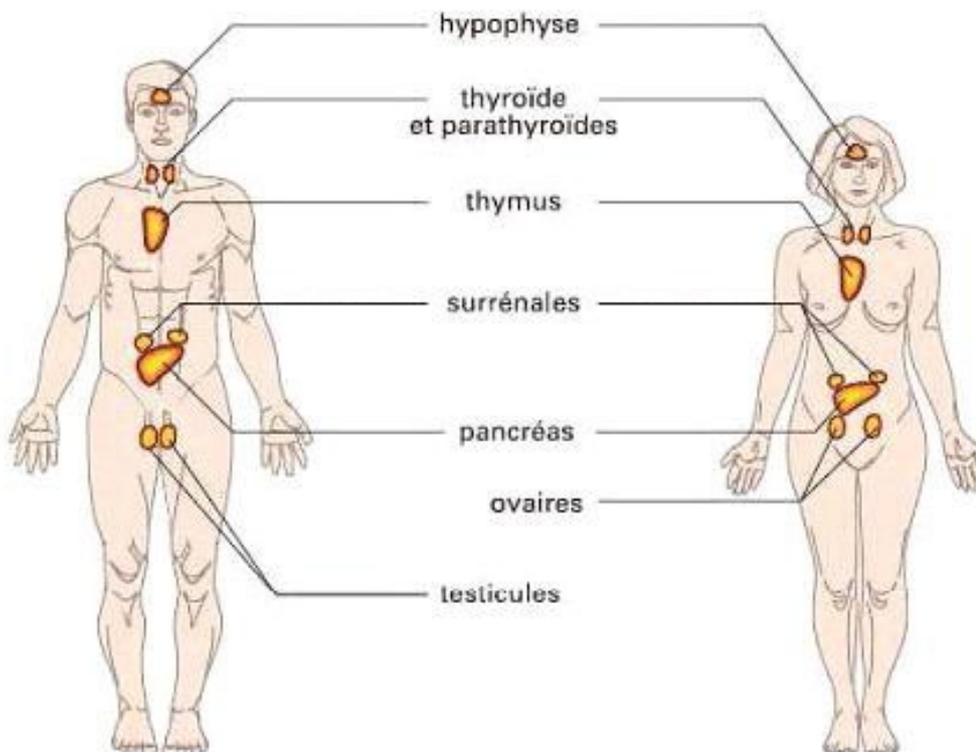
Définition et propriétés des perturbateurs endocriniens

La définition la plus communément admise est celle proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2012 (OMS/UNEP 2012) :

« Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous-populations ».

Le système endocrinien regroupe les organes qui sécrètent des hormones : thyroïde, ovaires, testicules, hypophyse... Il constitue le principal lien de communication et de contrôle entre le système nerveux et les fonctions corporelles telles que la reproduction, l'immunité, le métabolisme et le comportement. Le système endocrinien est basé sur des messagers chimiques, les hormones, qui sont sécrétées dans le sang (ou d'autres liquides extracellulaires) et peuvent atteindre toutes les parties du corps.

Figure 1. Le système endocrinien



Source INRS

Sources des perturbateurs endocriniens

Le nombre de substances considérées comme des perturbateurs du système endocrinien est large et varié, qu'elles soient d'origine naturelle ou synthétique.

Les produits chimiques et sous-produits industriels constituent une source importante de perturbateurs endocriniens qui peuvent interférer avec le système endocrinien de l'homme ou de l'animal. Ils représentent, à l'heure actuelle, plus d'un millier de produits de nature chimique variée.

Parmi les plus fréquents, on peut citer les produits de combustion comme les dioxines, les furanes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les produits industriels ou domestiques comme :

- les phtalates, ou les bisphénols utilisés dans les plastiques,
- les parabènes, des conservateurs utilisés dans les cosmétiques,
- les organochlorés (DDT, chlordécone...) utilisés dans les pesticides,
- l'étain et ses dérivés utilisés dans les solvants.

Ainsi, on trouve des perturbateurs endocriniens dans de nombreux produits de la vie quotidienne, notamment les bouteilles en plastique, les boîtes de conserve métalliques, les détergents, les retardateurs de flamme, les aliments, les jouets, les cosmétiques et les pesticides.

Tableau 1. Principales sources et substances signalées comme perturbateurs du système endocrinien

Sources d'émission	Famille chimique	Exemples de perturbateurs endocriniens
Incinération, mise en décharge	Composés polychlorés (issus de la production industrielle ou de sous-produits de substances pour la plupart interdites)	Dioxines polychlorées, biphényles polychlorés
Ruissellement agricole / transport atmosphérique	Pesticides organochlorés (présents dans les insecticides, dont beaucoup sont maintenant interdits)	DDT, dieldrine, lindane
Ruissellement agricole	Pesticides actuellement utilisés	Atrazine, trifluraline, perméthrine
Effluents industriels et municipaux	Alkylphénols (présents dans les shampoings par exemple)	Nonylphénol
Effluent industriel	Phtalates (trouvés dans les plastifiants)	Phtalate de dibutyle, phtalate de butylbenzyle
Effluent municipal Ruissellement agricole	Hormones naturelles (produites naturellement par les animaux);stéroïdes synthétiques (trouvés dans les contraceptifs)	Estradiol, estrone et testostérone; éthinylestradiol
Effluents des usines de pâte à papier	Phytoestrogènes (trouvés dans le matériel végétal)	Isoflavones, lignanes, coumestans
Produits de consommation	Produits cosmétiques, produits de soins personnels, produits de nettoyage, plastiques	Parabènes, phtalates, éthers de glycol, parfums, cyclohexanes, bisphénol A (BPA)
Mousse pour les mobiliers, tapis, équipements électroniques	Retardateurs de flamme	Polybromodiphényls (PBDE)

Source : Endocrine Disruptors Update, 2000, Environment Canada, and Endocrine Disruptors and Asthma-Associated Chemicals in Consumer Products. R.E. Dodson, M. Nishioka, L.J. Standley, et al. (2012). « Environment Health Perspective ». Vol. 120, No. 7, pages 935-943

Principaux perturbateurs endocriniens

Organismes polluants persistants (POP)

Les polluants organiques persistants (POP) sont des substances chimiques qui se bioaccumulent dans la chaîne alimentaire. Elles comprennent les biphényles polychlorés (BPC), les pesticides organochlorés (DDT par exemple), les éthers diphényliques polychlorés (PBDE) et des retardateurs de flamme au brome. Les PCB sont une classe de produits chimiques largement utilisés comme transformateurs et fluides hydrauliques et comme additifs dans les peintures, les huiles et les matériaux de construction (Centers for Disease Control and Prevention 2010). Le DDT et d'autres pesticides organochlorés étaient largement employés après la Seconde Guerre mondiale. Les PCB et certains des pesticides organochlorés les plus utilisés ont été interdits dans les pays industrialisés dans les années 1970. Les PBDE et autres retardateurs de flamme se trouvent dans les meubles, les supports de tapis, les appareils électroniques et de nombreux autres produits de consommation (Centers for Disease Control and Prevention 2010). En raison de l'omniprésence des POP dans l'environnement et de leur persistance, l'exposition humaine peut durer des décennies après la fin de leur utilisation. Les expositions continues aux PCB et au DDT dans les pays qui en ont interdit l'utilisation se produisent principalement par le biais de l'alimentation (produits laitiers, viande et poisson).

Phtalates

Les phtalates sont utilisés en tant que plastifiants pour rendre les plastiques plus flexibles et en tant qu'agents stabilisants. Ils peuvent être présents dans une vaste gamme de produits. Les phtalates de faible poids moléculaire se retrouvent dans les produits de soins personnels, certains compléments alimentaires, certains médicaments et autres biens de consommation. Les phtalates de haut poids moléculaire composent par exemple le polychlorure de vinyle souple (PVC) que l'on trouve dans les produits de consommation courante, les emballages alimentaires, les articles d'ameublement et autres matériaux de construction. Les équipements médicaux peuvent également contenir des phtalates et des expositions élevées ont été documentées chez les nourrissons d'une unité de soins intensifs néonataux (Green R 2005). En raison de leur utilisation répandue, les métabolites urinaires des phtalates sont présents chez pratiquement tout le monde (Centers for Disease Control and Prevention 2010). Plusieurs phtalates sont antiandrogènes et dans une étude portant sur des animaux, des effets indésirables importants sur le développement de la reproduction et autres effets secondaires à fortes doses ont été démontrés (Foster PM. 2006). Dans les études humaines, les phtalates ont été liés à une diminution

des stéroïdes sexuels et des niveaux d'hormones de la thyroïde, la mauvaise qualité du sperme, l'endométriose, la résistance à l'insuline, l'obésité, et probablement le cancer du sein (S. S. Meeker JD 2009) (F. K. Meeker JD 2012).

Les individus sont exposés aux phtalates en ingérant des aliments ayant été en contact avec des récipients et des produits contenant des phtalates. L'exposition peut dans une moindre mesure être due à l'inhalation d'air contenant des vapeurs de phtalates ou de poussières contaminées. (PACA 2018).

Bisphénol A

Le bisphénol A (BPA) est un produit chimique très répandu utilisé dans la fabrication de plastiques polycarbonates, de résines époxydes et de papier thermique (Huang, et al. 2018). Comme pour les phtalates, le matériel médical peut également contenir du BPA (Calafat AM 2009). Par ailleurs, l'exposition au BPA se produit principalement par le biais de l'alimentation, et des niveaux mesurables de BPA peuvent être trouvés chez la plupart des gens (Centers for Disease Control and Prevention 2010). L'exposition à ces substances se fait également par voie aérienne et cutanée. Le BPA, présent dans les emballages et les contenants, migre vers les aliments et boissons consommées. Ce phénomène s'accroît sous l'effet de la chaleur et de leur usage répété.

Son utilisation est interdite dans les biberons en polycarbonate depuis 2011. En France, le BPA a été interdit à partir du 1^{er} janvier 2013 dans les matériaux en contact avec les aliments destinés à être utilisés par les enfants. Le 1^{er} janvier 2015, une deuxième phase de l'interdiction du bisphénol A (BPA) par la France est entrée en vigueur. Une loi interdit l'utilisation du BPA dans tous les emballages, récipients et ustensiles destinés à entrer en contact direct avec les aliments.

La loi française est plus restrictive que la législation européenne. Ainsi, en vertu du règlement européen sur les plastiques (UE) n° 10/2011, le BPA est autorisé à être utilisé comme monomère pour la production de plastique avec une limite de migration spécifique de 0,6mg/kg de produit alimentaire.

Pesticides utilisés actuellement

En raison des problèmes environnementaux liés aux pesticides organochlorés persistants, presque tous les pesticides utilisés aujourd'hui sont non persistants. Bien qu'ils soient conçus pour se décomposer en quelques heures ou quelques jours, il a été prouvé que de nombreux pesticides non persistants peuvent rester pendant des années après leur application dans les maisons et autres environnements intérieurs où ils sont protégés de l'humidité, de la lumière solaire et d'autres mécanismes de dégradation. Nombre d'entre eux, couramment utilisés sont également des perturbateurs endocriniens connus ou soupçonnés.

Parabènes

Les parabènes sont largement utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques, ainsi que dans les aliments et les médicaments. L'exposition se fait par voie alimentaire et percutanée.

Alkylphénols

Ils sont employés dans la fabrication d'adhésifs, de peintures, d'émulsions de cires de parquets, de produits ménagers, dans les matériaux de construction, l'industrie des cuirs, des textiles et du bois. Ils sont également présents dans les désinfectants.

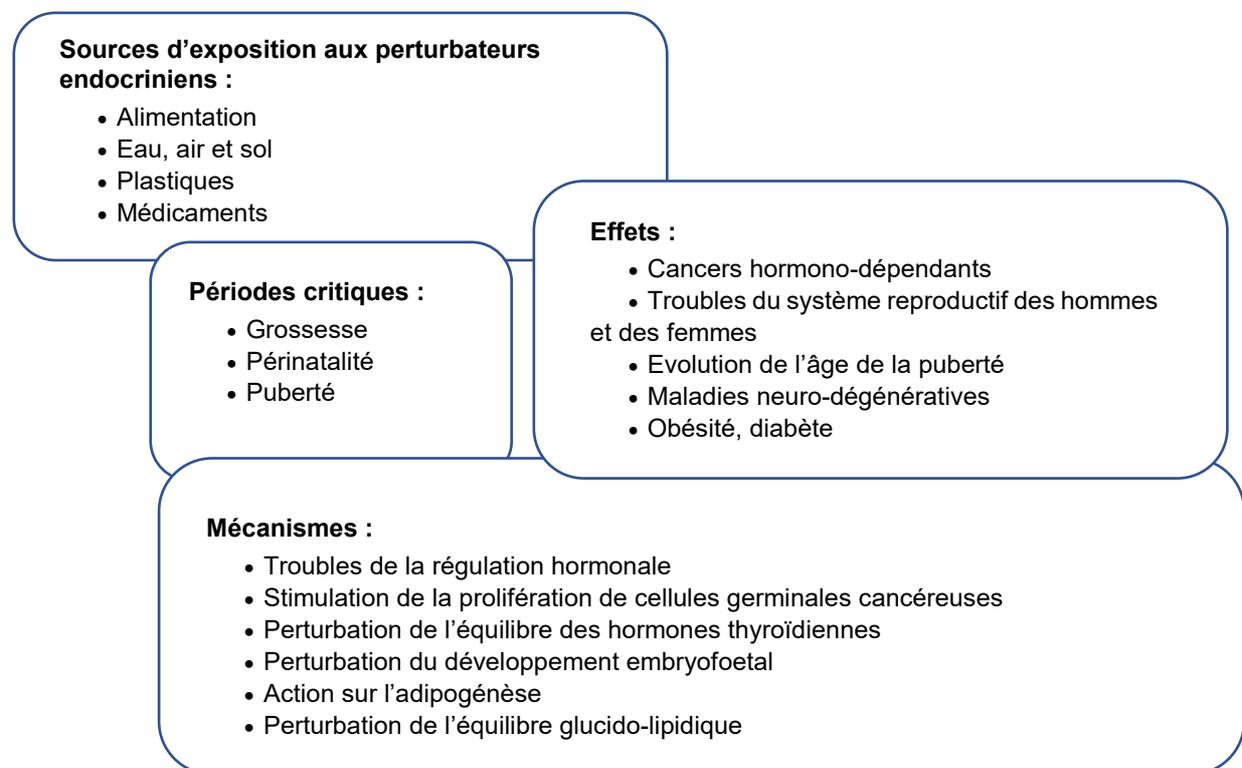
Formaldéhyde (Composé organique volatil)

Il est utilisé comme désinfectant ou biocide (lingettes, détergents pour vaisselle...) ou encore comme fixateurs, liants ou colles, dans des résines (produits de bricolage, revêtements de murs, sols...).

On les retrouve aussi dans les sources de combustion comme la fumée de tabac, les bougies, les bâtonnets d'encens, les cheminées à foyer ouvert ainsi que les cuisinières à gaz, les poêles à pétrole...



Figure 2. Exposition aux perturbateurs endocriniens



Source: CA Frye, et al. Perturbateurs endocriniens: examen de certaines sources, effets et mécanismes d'action sur le comportement et les systèmes neuroendocriniens. J of Neuroendocrinology 2011; 24: 144-159.

Effets des perturbateurs endocriniens sur la santé

Spécificités des perturbateurs endocriniens et expositions

Du fait de leur omniprésence, la population est largement exposée aux perturbateurs endocriniens.

La période prénatale et périnatale, la petite enfance, l'enfance et la puberté sont des périodes critiques du développement au cours desquelles les systèmes en voie de maturation sont particulièrement sensibles aux perturbations hormonales (Monika Beszterda 2018) (Vasilios Pergialiotis 2017).

L'étude sur la cohorte ELFE de Santé publique France (Santé Publique France, 2017) fournit des données préoccupantes sur l'imprégnation par les polluants de l'environnement d'un groupe de 4 145 femmes enceintes : au moins un composé perfluoré a été retrouvé chez chacune d'entre elles ; par ailleurs, toutes présentent des traces de pesticides pyréthrinoïdes, de PCB et des retardateurs de flamme bromés ; chez 99,6% d'entre elles ont été détectés des résidus de phtalates ; chez 70% du BPA et chez 50% des pesticides organophosphorés.

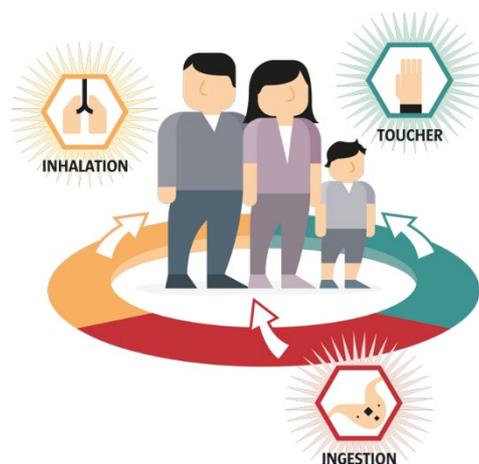
Faible dose et effet non monotone

Classiquement, les effets des substances chimiques sont décrits comme suivant une courbe dose-réponse monotone (ou linéaire). En d'autres termes, plus la dose est importante, plus l'effet est important. Cependant, les perturbateurs endocriniens sont suspectés de ne pas répondre à ce principe et pourraient provoquer, à de faibles doses, des effets plus importants, voire opposés, à ceux observés à fortes doses. Ceci explique que les réponses à ces substances suivent des courbes non monotones (en forme de « U » inversé ou non) (cf. Figure 3). Les courbes obtenues dans le cas de l'action d'hormones sont également fréquemment non monotones. Ce type de courbe suggère notamment des phénomènes de saturation des récepteurs hormonaux, des mécanismes de rétroaction et autres mécanismes d'action multiples.

Fenêtre d'exposition

Depuis « l'affaire du Distilbène », il a été mis en évidence que les perturbateurs endocriniens pouvaient agir d'une façon dépendante du temps, ce qui signifie qu'une maladie adulte peut avoir une origine fœtale. D'une manière plus générale, des travaux montrent qu'à certaines périodes critiques (période prénatale, périnatale, puberté...), l'organisme serait particulièrement sensible à certaines substances. L'effet pourrait se faire sentir beaucoup plus tard. On parle alors de

Figure 3. Exposition aux perturbateurs endocriniens



Source : Citédessciences.fr

« fenêtre d'exposition » et de « période de latence ».

Effet sur la descendance

Les recherches réalisées sur plusieurs lignées animales ou humaines démontrent que les effets des perturbateurs endocriniens sont susceptibles de ne pas se cantonner aux parents exposés et de se transmettre aux générations suivantes.

Effet de mélanges

Peu d'études ont abordé jusqu'à présent la problématique des effets de mélanges complexes. De manière générale, lorsque des substances ont le même mécanisme d'action, on s'attend à ce que leurs effets s'additionnent. Cela signifie que, si plusieurs molécules sont présentes, l'exposition à prendre en compte est la somme des expositions à ces substances. Dans le cas des perturbateurs endocriniens qui appartiennent à des catégories différentes (avec des mécanismes d'action différents), les effets sont moins prévisibles. L'approche historique des travaux sur la toxicité était fondée sur la mesure ou le suivi d'un composé isolé. Depuis, les méthodes pour étudier les effets et l'exposition évoluent pour prendre en compte des situations plus proches de la réalité, c'est-à-dire le fait que nous sommes exposés à des mélanges de polluants environnementaux.

Effets sanitaires

Chez les animaux sauvages, il a été clairement démontré que les perturbateurs endocriniens provoquaient des anomalies dont une altération des performances de reproduction de certaines espèces. Ils sont associés à des modifications de l'immunité et du comportement ainsi qu'à des malformations du squelette.

Chez l'homme, il a été suggéré que les perturbateurs endocriniens étaient responsables d'une diminution du nombre de spermatozoïdes, d'une augmentation du nombre d'enfants de sexe masculin nés avec des malformations génitales et d'une augmentation de l'incidence de certains types de cancer connus pour leur sensibilité aux hormones. Plus controversés, des liens ont été suggérés avec une altération du développement du système nerveux central et du comportement sexuel.

Les effets sur la santé des perturbateurs endocriniens dépendront des facteurs suivants :

- la spécificité du perturbateur impliqué,
- le niveau d'exposition,
- le temps d'exposition (heures, jours, années),
- l'état de santé de l'individu exposé.

Cancers

Les perturbateurs endocriniens sont suspectés d'être à l'origine d'une augmentation observée dans de nombreux pays de certaines pathologies pour lesquelles l'environnement pourrait en être, pour partie, à l'origine. Il s'agit notamment des cancers hormono-dépendants : cancers de la prostate, du sein, de l'ovaire et de la thyroïde (Ayman E. Shafei 2017) (Pietro Zuccarello 2018) (W. A. Wolff MS 1997) (Ayman Shafei 2018) (PACA 2018) (Ying Hu 2017) (Ratika Samtani 2017).

Reproduction chez l'homme

Il existe des preuves que les anomalies congénitales de l'appareil reproducteur masculin (cryptorchidie, hypospadias) pourraient avoir augmenté dans certains pays au cours des dernières décennies (Jian-Sheng Xing 2017) (S. N. Main KM 2010). Une des principales hypothèses concernant un ensemble d'affections liées chez les hommes exposés aux perturbateurs endocriniens in utero est le syndrome de dysgénésie testiculaire qui désigne un certain nombre de troubles de la reproduction de gravité variable : une faible qualité du sperme (DOROTA ZAMKOWSKA 2018), la cryptorchidie, l'hypospadias et le cancer du testicule (R.-D. M. Skakkebaek NE 2001) (Giwerzman A 1998) (R.-D. M. Skakkebaek NE 1998) (McLachlan JA 1998).

Les preuves d'une perturbation endocrinienne généralisée chez les hommes sont donc alimentées par des informations indiquant des baisses séculaires

importantes de la qualité du sperme (E. E. Swan SH 2000) (R.-D. M. Skakkebaek NE 1998) (Giwerzman A 1998) (Carlsen E 1995) et de la testostérone (Travison TG 2007), ainsi que des taux accrus de cancers du testicule (Huyghe E 2003) chez les hommes au cours des 50 dernières années. Dans le cadre de la stratégie nationale contre les perturbateurs endocriniens (SNPE) et du Plan santé environnement 3, Santé publique France réalise une surveillance d'indicateurs de la santé reproductive liés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Celle-ci a montré une détérioration globale de la santé reproductive chez l'homme depuis les années 1990 (Santé publique France 2018). Plusieurs études ont évalué les relations entre les perturbateurs endocriniens, en particulier les POP, et les anomalies congénitales des organes génitaux de l'homme, avec des résultats incohérents (Wigle DT 2008) (S. N. Main KM 2010).

Une vaste étude cas-témoins (471 cas et 490 sujets témoins) a révélé une augmentation significative du risque d'hypospadias associé à une exposition à la laque et aux phtalates, dont certains sont antiandrogènes (Ormond G 2009).

Une étude américaine a révélé une réduction de la distance anogénitale (marqueur de l'androgénisation fœtale insuffisante), de la taille du pénis et de la descente testiculaire incomplète chez 106 garçons âgés de 2 à 24 mois en relation avec plusieurs métabolites de phtalates urinaires mesurés dans l'urine maternelle du troisième trimestre (Swan SH 2008). Ainsi, il est prouvé que les phtalates et peut-être d'autres perturbateurs endocriniens altèrent le développement précoce de la reproduction masculine, mais des études supplémentaires sont nécessaires.

Evolution de l'âge de la puberté

Une réduction de l'âge du début de la puberté et une fréquence accrue de puberté précoce ont été observées au cours des deux dernières décennies dans plusieurs pays (Euling SY 2008) (Akslglaede L 2009) (Herman-Giddens M 1997). Ces tendances sont considérées comme un problème de santé publique important car la puberté précoce est un facteur de risque de maladies liées au système endocrinien à l'âge adulte. Les tendances ne peuvent pas être entièrement expliquées par des facteurs de risque connus (conditions de vie, indice de masse corporelle) et l'hypothèse a été émise que l'exposition aux perturbateurs endocriniens contribuerait de manière significative (Mouritsen A 2010) (Schoeters G 2008).

Des études supplémentaires sur l'exposition aux perturbateurs endocriniens et le développement de la puberté sont nécessaires en raison du manque actuel de données humaines.

Maladies neurodégénératives

Les troubles du développement neurologique (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson notamment) sont des pathologies de plus en plus fréquentes. Bien qu'il soit probable que ces tendances soient attribuables à de nombreux facteurs, notamment des changements dans les pratiques de diagnostic, il existe de plus en plus de preuves que l'exposition aux perturbateurs endocriniens peut jouer un rôle important. Des études longitudinales et transversales sur l'homme ont montré une relation entre une exposition aux perturbateurs endocriniens, tant in utero que pendant la petite enfance et des troubles du développement neurologique tels que la diminution du QI, la perte de mémoire, le déficit de l'attention / hyperactivité et autres problèmes de comportement (Miodovnik A. 2011). Ces données sont les plus robustes pour les PCB (Korrick SA 2008) et les pesticides (Rosas LG 2008). Des résultats d'études indiquent que certains phtalates peuvent être associés à chacun de ces troubles (Miodovnik A. 2011). Les hormones thyroïdiennes jouent également un rôle essentiel dans le développement neurologique en plus de nombreuses autres fonctions liées à la croissance et au métabolisme. Les taux de dysfonctionnement de la thyroïde ont augmenté au cours des dernières décennies (Harris KB 2007). Il existe une liste croissante de perturbateurs endocriniens capables de perturber la fonction thyroïdienne. Des études menées chez l'homme et chez l'animal suggèrent que les PCB, les PBDE, les pesticides, les phtalates, le BPA et de nombreux autres perturbateurs pourraient altérer la signalisation thyroïdienne par divers mécanismes (Boas M 2011) (Miller MD 2009).

Obésité

La prévalence du surpoids et de l'obésité augmente rapidement dans le monde (Wang Y 2006) (La Merrill M 2011). Outre les « obésogènes » que sont l'alimentation, l'activité physique et la génétique, l'environnement peut jouer un rôle dans ces tendances. Les obésogènes sont définis comme des produits chimiques qui modifient de manière inappropriée l'homéostasie lipidique afin de favoriser l'adipogénèse et l'accumulation de lipides. Des études expérimentales montrent que de nombreux produits chimiques peuvent provoquer ces effets (Mayur Doke 2018) (La Merrill M 2011) (Grün F 2009). Les études humaines sur l'obésité liée à des expositions environnementales chez les enfants font défaut. Elles se limitent principalement aux études sur les POP et les résultats sont incohérents (La Merrill M 2011) (Hatch EE 2010). Pour les perturbateurs endocriniens non persistants, deux études ont rapporté des associations positives entre certains phtalates et l'IMC chez

les filles (Hatch EE 2010) (T. S. Wolff MS 2007). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux évaluer si l'exposition aux perturbateurs endocriniens des enfants est associée à l'obésité et aux affections associées (syndrome métabolique, diabète et maladies cardiovasculaires futures).

Diabète

On reconnaît de plus en plus que certains perturbateurs endocriniens pourraient augmenter le risque de développer des troubles métaboliques tels que le diabète de type 2 (Daniel Ruiz 2018).

Le mécanisme principal d'action des perturbateurs endocriniens serait une perturbation de l'équilibre glucidolipidique. Cette perturbation entraînerait une résistance à l'insuline, laquelle pourrait ensuite mener au diabète.

Les phtalates et le BPA en particulier sont mis en cause dans certains travaux comme facteurs de risque de résistance à l'insuline.

Evaluation et gestion des risques

Incertitudes sur les risques

L'hypothèse selon laquelle les perturbateurs endocriniens ont un impact significatif sur la santé humaine est apparue au début des années 1990. Aujourd'hui, la caractérisation du risque pour l'homme associé à l'exposition aux perturbateurs endocriniens reste difficile pour de multiples raisons :

Le rôle causal des perturbateurs endocriniens sur certaines pathologies est difficile à évaluer

L'ampleur du problème des perturbateurs endocriniens doit être analysée par des approches épidémiologiques visant à déterminer le lien de causalité. De telles études sont nécessaires pour déterminer si les données de tendance séculaires pour des maladies multifactorielles telles que le cancer du sein, le cancer du testicule, l'hypospadias sont imputables, en tout ou en partie, aux perturbateurs endocriniens.

Un grand nombre de substances à évaluer

La plupart des travaux publiés in vivo pour identifier le potentiel de perturbation du système endocrinien se sont concentrés sur un sous-ensemble relativement restreint de produits chimiques, notamment les organochlorés persistants (principalement le DDT, les PCB et le bisphénol A), le méthoxychlore, les alkylphénols, les phtalates et les fongicides androgènes, herbicides chlorotriazine, phytoestrogènes et quelques agents pharmaceutiques

Peu de connaissances sur la relation dose-réponse pour des expositions à faible dose et à des substances présentes en mélange (effet cocktail)

Il est important de déterminer si une exposition à de faibles doses peut avoir des conséquences néfastes pour la santé à long terme.

L'exposition aux perturbateurs endocriniens est rarement, voire jamais, liée à un seul produit chimique, les effets de l'exposition à de multiples produits chimiques suscitent donc des préoccupations (Delfosse V 2015).

Difficulté de connaître comment et à quel degré les populations humaines sont exposées

Si l'évaluation de l'exposition à des polluants organochlorés persistants a été bien réalisée, les polluants non persistants ont fait l'objet de beaucoup moins d'études. Par exemple la présence et les dangers potentiels des produits pharmaceutiques dans le milieu aquatique, liée aux effluents municipaux, constituent un problème relativement récent.



Evaluation des risques

Les études toxicologiques et épidémiologiques sont complémentaires. Sur la base de ces études, si l'on dispose de preuves suffisamment robustes et si l'exposition est bien documentée, il est possible d'évaluer les risques sanitaires. Dans le cas des substances ayant potentiellement un effet perturbateur endocrinien, l'évaluation des risques sanitaires reste difficile à réaliser. D'une part, peu d'études sont disponibles pour la plupart des substances et, d'autre part, ces études peuvent présenter d'importantes limites méthodologiques. Les organismes chargés de réaliser ces évaluations des risques définissent donc des critères de sélection des études qui peuvent être prises en compte lors de ces évaluations. Ces critères portent notamment sur les effectifs sur lesquels portent les études (nombre d'animaux...), le nombre de doses testées, la méthodologie statistique utilisée, etc. Ils sont généralement très stricts.

Plans, études et expertise

Les stratégies de caractérisation des perturbateurs endocriniens

Au niveau international, l'OCDE a publié en 2012 un guide sur les méthodes d'études standardisées pour l'évaluation des substances chimiques ayant des propriétés de perturbation endocrinienne (OECD 2012).

En 2014, la France a adopté la première Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. Elle visait à articuler recherche, surveillance et réglementation pour prévenir et limiter l'exposition de la population à ces substances, et en particulier les plus vulnérables (femmes enceintes, enfants). Elle s'inscrit maintenant dans le troisième Plan national santé-environnement (PNSE3) 2015-2019. Cette stratégie comporte trois axes principaux :

- l'information des citoyens (sensibiliser aux risques pour éclairer les choix de consommation) ;
- La recherche sur les perturbateurs endocriniens et sur le développement d'alternatives non toxiques à ces produits. Pour « mieux connaître, tester et surveiller » ;
- L'expertise conduite par les institutions en charge de la sécurité sanitaire (ANSM, ANSES). Pour « Evaluer les dangers et les risques associés à ces perturbateurs » ;

La recherche

L'Agence nationale de recherche (ANR) participe au financement de la recherche sur les perturbateurs endocriniens. Depuis 2008, l'ANR a financé de nombreux projets de recherche au travers notamment du programme Contaminants, Ecosystèmes et Santé (CES) qui inclut l'étude de multiples substances dont les perturbateurs endocriniens, leurs effets sur les écosystèmes, la santé humaine et animale et les risques sur les populations.

Des études épidémiologiques

La cohorte **ELFE**¹ (Etude longitudinale française depuis l'enfance), a été lancée en 2011, sous la coordination de l'unité mixte Ined-Inserm-EFS Elfe. Cette cohorte suit un peu plus de 18 000 enfants (3 875 franciliens), nés en 2011. Son objectif principal est l'étude des déterminants environnementaux et sociaux qui, de la période intra-utérine à l'adolescence, peuvent impacter le développement et la santé des enfants. Un volet de cette étude a permis de collecter des échantillons biologiques chez 8 000 mères. Ils pourront aider à repérer d'éventuelles corrélations entre événement de santé et une imprégnation par des perturbateurs endocriniens in utero.

La cohorte **PELAGIE**² (Perturbateurs endocriniens : étude longitudinale sur les anomalies de la grossesse, l'infertilité et l'enfance) suit, depuis 2002, 3 500 couples mères-enfants habitant en Bretagne.

Cette cohorte a pour objectif l'étude de l'impact de contaminants environnementaux sur le développement intra-utérin, puis sur celui de l'enfant. Elle a montré plusieurs corrélations, comme l'exposition à certains polluants organiques (DDT, PCB) sur le délai de conception d'un enfant, ou l'exposition à un herbicide du maïs et le retard de croissance intra-utérin. L'étude est toujours en cours.

L'expertise

L'Anses a été saisie en 2009 par la Direction générale de la santé afin d'identifier et de caractériser des situations d'exposition potentiellement à risque pour la santé, notamment des populations les plus vulnérables, liées à l'utilisation de produits de consommation courante et/ou d'articles contenant certaines substances chimiques.

Les deux premiers rapports publiés dans ce cadre, en septembre 2011, sont relatifs aux effets sur la santé et aux usages du bisphénol A (BPA). L'Agence identifiait à cette occasion comme objectif prioritaire la prévention des expositions des populations les plus sensibles (nourrissons, jeunes enfants et femmes enceintes ou allaitantes). Elle recommandait une réduction de ces expositions, notamment par la substitution du bisphénol A dans les matériaux au contact des denrées alimentaires.

L'Anses, dans le cadre de la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) adoptée en 2014, s'est vue confier l'évaluation d'au moins cinq substances par an sur trois ans.



1. ¹ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Cohorte-Elfe>

2. ² <http://www.pelagie-inserm.fr/>

La réglementation

Europe

Il n'existe pas à ce jour de réglementation spécifique applicable en tant que telle aux perturbateurs endocriniens. Ceci est dû à l'absence de définition réglementaire commune et officielle à l'ensemble de la législation européenne.

Cependant, la notion de perturbation endocrinienne a progressivement été intégrée par la Commission européenne dans l'ensemble de la réglementation européenne pertinente et les perturbateurs endocriniens sont traités au travers de plusieurs textes :

- Le **règlement (CE) N° 1907/2006 du 18 décembre 2006** concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH).
- Le **règlement (CE) n°1107/2009 du 21 octobre 2009** concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.
- Le **règlement n° 528/2012 du 22 mai 2012** concernant la mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides.

France

La législation française s'inscrit dans la ligne des directives adoptées par le Parlement européen en adoptant les mesures et recommandations proposées par REACH et par l'Union européenne.

Mobilisation des associations et autres acteurs

Des actions de sensibilisation sont menées par certaines ONG. Des plaquettes d'information ont notamment été élaborées. Des ONG ont également publié une liste de substances préoccupantes appelée liste « SIN » ou « Substitution immédiate nécessaire ».

COLLOQUE SANTÉ ENVIRONNEMENT SALLE VICTOR HUGO* PARIS 7^{EME} LUNDI 11 MARS 2019 13H - 19H30 **ENTRÉE LIBRE***

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : TROIS FOIS RIEN, VOUS DITES ?



IMPACTS, AVANCÉES... ET DEMAIN ?
Trois tables-rondes avec de nombreux experts, témoins, scientifiques, journalistes spécialisés, politiques, ONG, juristes.

* ENTRÉE AU 101 RUE DE L'UNIVERSITÉ 75007 PARIS. DÉTAIL DU PROGRAMME ET RÉSERVATION DANS LA LIMITE DES PLACES DISPONIBLES SUR FONDATIONLEJARDIN.COM

Avec le soutien de  Fondation Comarchant  Colloque Santé - Environnement à l'initiative de :

Les leviers pour agir en région

La Région, grâce aux compétences qui lui sont dotées, dispose de leviers pour réduire l'exposition des Franciliens aux perturbateurs endocriniens. Parmi ses compétences, le Conseil régional assure la construction, l'entretien et le fonctionnement des lycées, par ailleurs, il est le maître d'ouvrage délégué des bâtiments universitaires. En outre, l'orientation

des fonds dédiés à la formation professionnelle médico-sociale ainsi que celle des demandeurs d'emploi, l'apprentissage et l'alternance lui reviennent.

En tenant compte de ses domaines d'intervention, nous proposons quelques pistes pour répondre aux obligations de la charte « Villes et territoires sans perturbateurs endocriniens ».

L'information, la prévention et la promotion de la santé

D'après une étude (Elabe 2018), 97 % des Français estiment que la qualité de l'environnement a un impact sur la santé. Parmi les sources liées à l'environnement, 55% des Français ont le sentiment que la pollution chimique dont les perturbateurs endocriniens sont la cause de pathologies et de décès la plus importante. Quant au dernier baromètre santé environnement (2008), 51,4 % des personnes enquêtées ont déclaré manquer d'informations sur le sujet. Il y a donc une nécessité de répondre à l'intérêt et à la **demande d'informations** des Français.

L'effort en prévention et promotion de la santé doit être porté tout particulièrement sur **les populations les plus vulnérables** vis-à-vis de l'exposition aux polluants chimiques : **les adolescents, les jeunes enfants et les femmes enceintes** afin de prévenir la période dite « des 1000 premiers jours de vie », depuis le premier instant de vie de l'embryon jusqu'aux deux ans de l'enfant.

A cet effet, **les interventions de prévention et de**

La restauration collective

L'Île-de-France comptabilise à elle seule 469 lycées, soit 500 000 lycéens (Conseil régional Ile-de-France, 2016). La restauration scolaire représente un levier pour préserver la santé des jeunes Franciliens. De même, les recommandations suivantes sont applicables aux lieux de restauration du siège du Conseil régional et des Centres de formation d'apprentis (CFA).

Réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens nécessite de traiter diverses sources d'exposition. En premier lieu, **le contenu des assiettes**. Les **plats préparés**, composés très souvent d'additifs dont certains sont des perturbateurs endocriniens, sont à éviter. Par principe, hors agriculture biologique, les fruits, légumes et céréales sont susceptibles de contenir des résidus de produits phytosanitaires. C'est pourquoi il est recommandé a minima de **peler les fruits et légumes** et d'accorder une attention particulière à leur **nettoyage**, l'idéal restant de **fournir** des repas à partir de produits issus de l'agriculture

promotion de la santé ont montré leur efficacité. A ce sujet, l'étude HERMOSA fait partie du programme CHAMACOS mené depuis près de 20 ans en Californie par l'Université de Berkeley, celui-ci a fait l'objet de très nombreuses publications scientifiques. L'étude HERMOSA était ciblée sur l'usage des cosmétiques par les adolescentes hispaniques. Elle a révélé l'impact positif d'ateliers de prévention sur les perturbateurs endocriniens allant jusqu'à entraîner des chutes significatives de taux d'imprégnation aux perturbateurs endocriniens en 3 jours. La sensibilisation aux risques générés par l'utilisation de ces cosmétiques s'est traduite par une chute de 30 % de la contamination.

Ce type d'intervention peut être développé pour tous les publics, **du lycéen aux professionnels du médico-social** d'autant que ces derniers pourront par leur activité se faire le relais de ces discours préventifs.



biologique. En octobre 2018, une étude conclut que manger bio réduirait le risque de cancer de 25 % (Baudry 2018).

Aussi, il s'agit de préserver les repas des perturbateurs endocriniens susceptibles de migrer du contenant vers le contenu. En effet, le **réchauffage des contenants en plastique**, comporte un risque élevé de migration des substances présentes dans le plastique vers le contenu (Anses, 2015). Il est donc préférable, par principe de précaution, d'utiliser les matériaux inertes que sont le verre, l'inox ou la porcelaine. Quant aux **films et emballages transparents durs** composés de PVC, il est préconisé d'éviter leur contact avec des aliments. Enfin, l'usage **des poêles et autres ustensiles anti-adhésifs**, plaques de

cuisson, composés pour partie de PFC (dont le téflon), est déconseillé compte tenu des suspicions émises à leur égard dans plusieurs études. (ARS Nouvelle-Aquitaine, 2017) (Soto AM 2010) (De Cock 2012)

Concrètement, pour éliminer ces produits des cuisines, un outil est utilisé par les collectivités : **l'éco-conditionnalité**. Il s'agit de conditionner les achats et le versement d'aides publiques au respect d'un certain nombre de critères environnementaux et/ou sanitaires en instaurant aussi bien des principes très généraux que des clauses précises. Par ailleurs, les changements de pratique induit par l'élimination de matériaux nécessitent **la formation des agents de service**.

L'entretien

Nous passons 85 % de notre temps dans un environnement clos (Anses, 2018). La qualité de l'air intérieur peut avoir des effets tant sur notre bien-être et que sur notre santé : au-delà de la gêne olfactive, l'irritation des yeux et de la peau, la somnolence, les polluants de l'air sont susceptibles de provoquer des maladies chroniques comme le cancer.

Les produits ménagers sont composés de substances susceptibles de produire des perturbations endocriniennes comme le formaldéhyde, les alkylphénols, les parabens, le triclosan, etc.

Il est fondamental de sensibiliser les professionnels sur leurs dangers et de les former aux nouvelles pratiques possibles en matière de nettoyage : entretien différencié selon le niveau de saleté, contrôle écologique des nuisibles, respect des conditions d'usage des produits, etc.

Le bâti et l'équipement

En 2013, l'Anses publiait **la liste de 31 substances classées cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques** dont certains sont des perturbateurs endocriniens, utilisées pour la fabrication de mobilier, mais aussi de vernis ou de peinture, etc.

Parmi les perturbateurs endocriniens concernés, on compte les COV (dont le formaldéhyde), les phtalates, les PFC, les paraffines chlorées, les retardateurs de flammes bromés ou encore des métaux lourds comme le cadmium et le plomb retrouvés dans des peintures.

Il est indispensable de sensibiliser et former les professionnels aux risques liés à ces expositions. En outre, dans le cadre de constructions, de rénovations ou de renouvellements des fournitures, il est recommandé d'opérer un entretien régulier des systèmes

de ventilation et d'utiliser des matériaux moins émissifs (éco-labellisés et/ou bio-sourcés). Ceux-ci peuvent être intégrés dans les contrats publics sous la forme de critères d'éco-conditionnalité (voir partie « restauration collective »).

A titre d'exemple, Paris est parvenue à introduire une clause dans ses contrats publics pour exclure les produits d'entretien composés d'alkylphénols.

Les labels de confiance

NF Environnement, Ecolabel européen, Nordic Swan, Eco-détergent (plus connu sous le nom d'Eco-cert) et Eco-détergent à base d'ingrédients biologiques (Eco-cert bio), Nature et Progrès, etc.

Autres produits : vinaigre blanc, savon noir, bicarbonate de soude

Les labels de confiance :

GUT (tapis et moquette), Green Way (meubles et panneaux), Blauer Engel, Home care (mobilier), NF Environnement, Natureplus (produits de construction et d'aménagement), Ecocert, Bâtiment biosourcé, etc.

Étiquette COV : évaluation du degré d'émissions

La voirie, les cimetières, les terrains de sport, les espaces verts et jardins ouverts au public

Les lieux ouverts aux publics sont des sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens aussi bien pour les agents de service qui les entretiennent que pour les habitants qui les fréquentent.

Les collectivités territoriales représentent 27 % de l'épandage de pesticides en milieu urbain en 2007 et sont responsables pour 44% de la part de la contamination des eaux de surface (Ministère de la Transition écologique et solidaire, 2018).

Depuis le 1^{er} janvier 2017, la loi Labbé interdit l'utilisation des produits phytosanitaires chimiques pour l'ensemble des structures publiques (communes, départements, régions, État, établissements publics).

L'agriculture

L'utilisation de pesticides, dont certains sont des perturbateurs endocriniens, en vue de traiter les cultures vivrières, a un impact direct sur la biodiversité, la santé des agriculteurs - directement exposés - et plus largement celle des consommateurs. Une étude de 2015 du Commissariat général au développement durable (CGDD) révèle que 92 % des cours d'eau français sont contaminés par les pesticides. Aussi, les zones épargnées se situent en haute montagne et/ou sont des bassins dépourvus d'agriculture intensive.

La Région, par la déclinaison territoriale du plan Eco-phyto II et par le biais de son Pacte agricole, un livre blanc pour l'agriculture francilienne à l'horizon 2030, dispose de leviers majeurs pour transformer les pratiques.

Cette proscription s'est étendue aux particuliers le 1^{er} janvier 2019. Il s'agit aujourd'hui d'aller au-delà de cette réglementation. En 2016, seules 18 % des communes renseignées ont atteint l'objectif « 0 pesticides » (Ministère de la Transition écologique et solidaire, 2018).

La Région, par le biais de ses financements, soutient la formation des agents des collectivités à la gestion différenciée et écologique de ces espaces afin d'accompagner la substitution de produits toxiques par l'utilisation d'alternatives moins nocives.

Ainsi, le soutien au déploiement à grande échelle de l'agroécologie, dont les procédés agricoles sont dénués de produits phytosanitaires de synthèse, diminuerait les sources de pollution chimique liées à l'agriculture.

Pour preuve, une étude de 2006 (Rosas LG, 2008) menée sur des groupes d'enfants a observé la quasi disparition des pesticides présents dans les urines quelques jours après une alimentation exclusivement issue de l'agriculture biologique.

Différentes aides financières peuvent être envisagées dans le cadre d'une installation ou d'une conversion à l'agriculture biologique.

L'élaboration en cours de la Stratégie régionale pour la biodiversité est par ailleurs l'occasion d'inscrire des mesures fortes pour diminuer l'impact des perturbateurs endocriniens sur les écosystèmes



Epandage dans les champs

Que pourrait être un lycée sans perturbateurs endocriniens ?

Si le lycée n'est pas encore sorti de terre, il pourrait faire l'objet d'une **Evaluation d'impact sur la santé** (EIS), en amont de sa construction. Il s'agit d'une étude pluridisciplinaire dont l'objectif est d'explorer les potentiels effets du futur lycée sur la santé de ses usagers. C'est un outil très pertinent pour prévenir les risques sanitaires liés à l'environnement puisque cette évaluation s'attache à l'examen des déterminants de santé socio-environnementaux. En fonction de ses résultats, les plans du projet seraient revus et son environnement immédiat repensé.

Cette démarche s'inscrirait dans un projet de construction ambitieux dans lequel les types de matériaux seraient choisis au regard des recommandations aujourd'hui non contraignantes des autorités sanitaires. Il serait conçu comme un édifice à l'avant-garde en matière de lutte contre les perturbateurs endocriniens, uniquement constitué de **matériaux et équipements fabriqués sans produits considérés aujourd'hui comme susceptibles d'être toxiques pour la santé et/ou biosourcés**, des garanties qui

seraient entre autres fournies par des produits écolabellisés. Les équipements sportifs ne feront pas exception à l'extrême vigilance quant aux choix des fournitures. Par ailleurs, de telles mesures sont applicables dans des projets de rénovation ou/et de renouvellement d'équipements.

En ce qui concerne la restauration collective, les produits, pour leur grande majorité, issus de l'agriculture biologique seraient cuisinés sur place et les matières plastiques prohibées. Un équipement adapté devrait être dimensionné pour répondre à ses nouveaux principes.

Des projets d'établissement autour de la prévention et la promotion de santé en matière de perturbateur endocrinien seraient novateurs pour les futurs lycées et l'ensemble du personnel des nouveaux établissements prendrait part à leur conception et réalisation.

Des études de suivi de l'imprégnation des lycéens et du personnel pourraient être réalisées pour évaluer l'impact de ces pratiques renouvelées.

Conclusion et perspectives

Des effets des perturbateurs endocriniens sur l'écosystème et la biodiversité ont d'ores et déjà été démontrés. Chez l'homme, des études épidémiologiques supplémentaires sont nécessaires.

Le principe de précaution indique que : « lorsqu'une activité fait peser une menace sur la santé humaine ou sur l'environnement, des mesures de précaution devraient être prises même si certaines relations de cause à effet ne sont pas entièrement établies scientifiquement ».

Selon cette définition, le principe de précaution peut être appliqué pour les perturbateurs endocriniens. En effet, même si la compréhension scientifique de la manière dont les produits chimiques de synthèse pourraient affecter le système endocrinien est en train de croître, nos connaissances sont encore limitées. Il existe une grande incertitude quant à savoir quels, comment et dans quelle mesure des produits chimiques synthétiques perturbent les systèmes hormonaux. Les connaissances scientifiques sont particulièrement limitées pour comprendre à la fois l'exposition et la variabilité des réponses parmi les populations et les individus. Ce manque de preuves n'indique pas que ces substances ne présentent aucun risque pour l'homme. En revanche cela rend nécessaire le développement d'études qui permettront d'étudier et comprendre la gamme des effets potentiels. Les effets des produits chimiques de synthèse sur le système hormonal semblent se produire à de très faibles doses et peuvent être cumulatifs, voire synergiques (effet cocktail). Ces effets dépendent souvent du temps plutôt que de la dose ce qui remet en cause les principes de la toxicologie classique et de l'évaluation des risques (Mazzoni Marie 2018). « Ce n'est pas la dose qui fait le poison » et des expositions à de faibles niveaux (voire même une seule exposition) au cours de périodes critiques du développement peuvent avoir des effets à long terme sur l'organisme.

Compte tenu du chemin qu'il reste à parcourir avant de connaître les effets avérés des perturbateurs endocriniens sur la santé qui se révèlent très souvent des années après la période d'exposition voire des générations, l'implication des territoires dans la lutte contre les perturbateurs endocriniens sera déterminante.

Aujourd'hui, huit territoires franciliens ont signé la charte « Pour des villes et territoires sans perturbateurs endocriniens ». Il s'agit de Paris, Fontenay-sous-Bois (94), Mennecy (91), la Région Île-de-France, Nanterre (92), Villepreux (78), Courbevoie (92) et Lieusaint (77).

Références

- Afsset. «Risques sanitaires liés aux composés organiques volatils dans l'air intérieur», Saisine n°2004/011, 2006.
- Air Pays de la Loire. «Diagnostic des sources de formaldéhyde dans trois établissements scolaires des Pays de la Loire», 2012.
- Akslae L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. «Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study.» *Pediatrics.* , 2009: 123(5):e932-e939.
- Anses. «Expertise en appui à l'étiquetage des produits d'ameublement. », 2015.
- Anses. «Emballages alimentaires : un réchauffage à puissance trop élevée augmente le risque de migration de substance. », 2015.
- Anses. «Évaluation des risques liés à l'exposition aux retardateurs de flamme dans les meubles rembourrés. », 2016.
- Anses. «Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande d'avis relatif à l'exposition alimentaire aux nanoparticules de dioxyde de titane. », Saisine n° 2017-SA-0020, 2017.
- Anses. «Qualité de l'air intérieur. », 2018.
- ARS Nouvelle-Aquitaine. «Guide de recommandations pour l'accueil d'enfants dans un environnement sain. », 2017.
- Baudry, J., K. E. Assmann, M. Touvier, B. Allès, L. Seconda, P. Latino-Martel, K. Ezzedine, P. Galan, S. Hercberg, D. Lairon and E. Kesse-Guyot (2018). "Association of frequency of organic food consumption with cancer risk: Findings from the nutrinet-santé prospective cohort study." *JAMA Internal Medicine*.
- Blanchoud, H., Moreau-Guignon E., Farrugia F., Chevreuil M. and Mouchel J.M. (2007). «Contribution by urban and agricultural pesticide uses to water contamination at the scale of the Marne watershed. », *Science of The Total Environment*, 375, 168-179.
- Calafat AM, Weuve J, Ye X, et al. « Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants.» *Environ Health Perspect.*, 2009: 117(4):639-644.
- Centers for Disease Control and Prevention. «*Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals.* » Atlanta, GA: Centers for Disease Control & Prevention, 2010.
- Daniel Ruiz, Marisol Becerra, Jyotsna S. Jagai, Kerry Ard, Robert M. Sargis. «Disparities in Environmental Exposures to Endocrine- Disrupting Chemicals and Diabetes Risk in Vulnerable Populations.» *Diabetes Care*, 2018: 41:193–205.
- de Cock M, Maas YG, van de Bor M. «Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? »Review. *Acta paediatrica* 2012; 101:811-818
- Delfosse V, Dendele B, Huet T, Grimaldi M, Boulahtouf A, Gerbal-Chaloin et al. «Synergistic activation of human pregnana X receptor by binary cocktail of pharmaceutical and environmental compounds.» *Nature communications*, 2015: Vol6 - 1.
- Zamkowska D, Karwacka A, Jurewicz J, Radwan M, «Endocrine disrupting chemicals and semen quality : an overview of the current epidemiological evidence. » *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 2018: 31(4):377 – 414.
- Dubois A, «Les pesticides dans les cours d'eau français en 2013», Commissariat général du développement durable, Chiffres et statistiques, n° 697, Novembre 2015
- Elabe. «*Les Français, la santé environnementale et les maladies chroniques.* », 2018.
- Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, et al. «Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings.» *Pediatrics.* , 2008: 121:(suppl 3) S172-S191.
- Flandin J, Parisot C et al. » Guide de gestion écologique des espaces publics et privés. » – Natureparif, 2016.
- Foster PM. «Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters.» *Int J Androl.*, 2006: 29(1):140-147.
- Giwercman A, Bonde J. «Declining male fertility and environmental factors.» *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*, 1998: 27(4):807-30.
- Green R, Hauser R, Calafat AM, et al. «Use of di(2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants.» *Environ Health Perspect.*, 2005: 113(9):1222-1225.
- Grün F, Blumberg B. «Minireview: the case for obesogens.» *Mol Endocrinol.*, 2009: 23(8):1127-1134.
- Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, Webster TF. « Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies.» *Int J Androl.* , 2010: 33(2):324-332.
- Herman-Giddens M, Slora E, et al. «Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network.» *Pediatrics*, 1997: 99(4):505-12.
- Huang, Ri-ping, et al. «Bisphenol A concentrations in human urine, human intakes across six continents, and annual trends of average intakes in adult and child populations worldwide: A thorough literature review.» *Science of the Total Environment*, 2018: 626 (971–981).
- Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. « Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review .» *J Urol.* , 2003: 170(1):5-11.
- Inpes. (s.d.). «Guide sur la pollution de l'air intérieur. »
- Jian-Sheng Xing, Zhi-Ming Bai. «Is testicular dysgenesis syndrome a genetic, endocrine, or environmental disease, or an unexplained reproductive disorder?» *Life Sciences*, 2017.
- Korrick SA, Sagiv SK. «Polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and neurodevelopment .» *Curr Opin Pediatr.* , 2008: 20(2):198-204.
- La Merrill M, Birnbaum LS. «Childhood obesity and environmental chemicals .» *Mt Sinai J Med.*, 2011: 78(1):22-48.
- «Lycées, universités et vie étudiante. » (2016). Conseil régional Ile-de-France. <https://www.iledefrance.fr/education-recherche/lycees-universites-vie-etudiante>
- Main KM, Skakkebaek NE, Virtanen HE, Toppari J. «Genital anomalies in boys and the environment. » *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 2010: 24(2):279-289.
- Mayur Doke, Vincent Avecilla , and Quentin Felty, «Inhibitor of Differentiation-3 and Estrogenic Endocrine Disruptors: Implications for Susceptibility to Obesity and Metabolic Disorders.» *BioMed Research International*, 2018.
- Mazzoni M. «Perturbateurs endocriniens : état des lieux et perspectives en promotion de la santé.» *La santé en action*, 2018: 446.
- McLachlan JA, Newbold RR, et al. «Are estrogens carcinogenic during development of the testes? .» *APMIS*, 1998: 106(1):240-2.
- Meeker JD, Ferguson KK. «*Phthalates: human exposure and related health effects.* » Schecter A, ed. Dioxins and Health. 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2012.

- Meeker JD, Sathyanarayana S, Swan SH. «Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes.» *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 2009; 364(1526):2097-2113.
- Menard C, Girard D, Léon C, Beck F. (dir.) «Baromètre santé environnement 2007. Saint-Denis : INPES, coll. Baromètre santé, 2008 : 420 p.
- Miller MD, Crofton KM, Rice DC, Zoeller RT. «Thyroid-disrupting chemicals: interpreting upstream biomarkers of adverse outcomes.» *Environ Health Perspect.* , 2009; 117(7):1033-1041.
- Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, «Plan Ecophyto II, 2018
- Ministère de la Transition Ecologique et Solidaire. «Ma commune sans pesticides : le guide des solutions. », 2018
- Miodovnik A. «Environmental neurotoxicants and developing brain.» *Mt Sinai J Med.*, 2011; 78(1):58-77.
- Miquelet, G., «Rapport sur les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé; », *Office parlementaire d'évaluation des choix techniques et scientifiques*, 2001.
- Monika Beszterda, Rafal Franski. «Endocrine disruptor compounds in environment: As a danger for children health.» *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2018; 24,2:88-95.
- OECD. «Guidance document on standardised test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption series on testing and assessment. » 2012.
- Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, et al. « Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study.» *Environ Health Perspect.* , 2009; 117(2):303-307.
- PACA, URPSML. «Comment protéger mes patients de la contamination chimique et des perturbateurs endocriniens.» Guide à l'usage des médecins libéraux; », 2018.
- Pietro Zuccarello, Gea Oliveri Conti, Federico Cavallaro, Chiara Copat, Antonio Cristaldi, Maria Fiore, Margherita Ferrante. «Implication of dietary phthalates in breast cancer. A systematic review.» *Food and Chemical Toxicology*, 2018.
- Ratika Samtani, Noopur Sharma, and Deepali Garg. «Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals and Epigenetic Modifications in Ovarian Cancer: A Review.» *Reproductive Sciences*, 2017: 1-12.
- Rosas LG, Eskenazi B. « Pesticides and child neurodevelopment.» *Curr Opin Pediatr.* , 2008; 20(2):191-197.
- Santé Publique France. «Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du Programme national de biosurveillance. Tome 3.» 2017.
- Santé publique France. «Etudes et enquêtes imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011 - Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en oeuvre au sein de la cohorte E1fe. Tome 1 : polluants organiques. », 2017
- Santé publique France. «Santé reproductive et perturbateurs endocriniens.» *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2018: 22-23; 449-492.
- Schoeters G, Den Hond E, Dhooge W, van Larebeke N, Leijts M. « Endocrine disruptors and abnormalities of pubertal development.» *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*, 2008; 102(2):168-175.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, et al. «Germ cell cancer and disorders of spermatogenesis: an environmental connection? » *APMIS*, 1998; 106(1):3-11.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. «Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects.» *Hum Reprod.* , 2001; 16(5):972-978.
- Soto AM, Sonnenschein C. «Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. » *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:363-370.
- Swan SH. «Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans.» *Environ Res.*, 2008; 108(2):177-184.
- Swan SH, Elkin EP, Fenster L. «The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996.» *Environ Health Perspect.* , 2000; 108(10):961-966.
- Travison TG, Araujo AB, O'Donnell AB, Kupelian V, McKinlay JB. « A population-level decline in serum testosterone levels in American men.» *J Clin Endocrinol Metab.* , 2007; 92(1):196-202.
- Vasilios Pergialiotis, Paraskevi Kotrogianni, Evangelos Christopoulos-Timogiannakis, Diamanto Koutaki, Georgios Daskalakis & Nikolaos Papantoniou. «Bisphenol A and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of the literature.» *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2017.
- Wang Y, Lobstein T. «Worldwide trends in childhood overweight and obesity.» *Int J Pediatr Obes.* , 2006; 1(1):11-25.
- Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, et al. «Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants.» *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* , 2008; 11(5-6):373-517.
- Wolff MS, Teitelbaum SL, Windham G, et al. «Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls.» *Environ Health Perspect.* , 2007; 115(1):116-121.
- Wolff MS, Weston A. «Breast cancer risk and environmental exposures.» *Environmental Health Perspectives*, 1997; 105 Suppl 4:891-6.

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

EFFETS SUR LA SANTE ET LEVIERS D'ACTION EN REGION

L'essentiel de l'étude

- Les perturbateurs endocriniens sont suspectés de perturber la fonction de reproduction, mais ils peuvent aussi être à l'origine de troubles métaboliques (diabète, obésité) et favoriser le développement de cancers hormono-dépendants.
- Les connaissances et les « niveaux de preuve » sont variables selon les substances. Aucune conclusion générale n'est donc possible pour l'ensemble des perturbateurs endocriniens et, globalement, les données scientifiques sur l'homme restent malheureusement faibles. Cependant, pour certaines substances ou pour certaines fenêtres d'exposition, le faisceau de probabilité d'effets sur la reproduction et sur la cancérogénèse se renforce progressivement.
- Les actions du Conseil régional Île-de-France dans ce domaine sont anciennes. Dès 2013, la Région avait décidé de faire de la lutte contre les perturbateurs endocriniens l'une de ses priorités, et créé le sujet « grande cause régionale ». La Région avait lancé ainsi un programme d'actions visant à renforcer la prévention et la sensibilisation des franciliens aux effets des perturbateurs endocriniens sur la santé. Aujourd'hui, la Région poursuit son action avec la signature de la charte « Pour des villes et territoires sans perturbateurs endocriniens ».
- L'action de l'Etat en région est aussi à signaler notamment au travers du troisième Plan régional santé environnement.