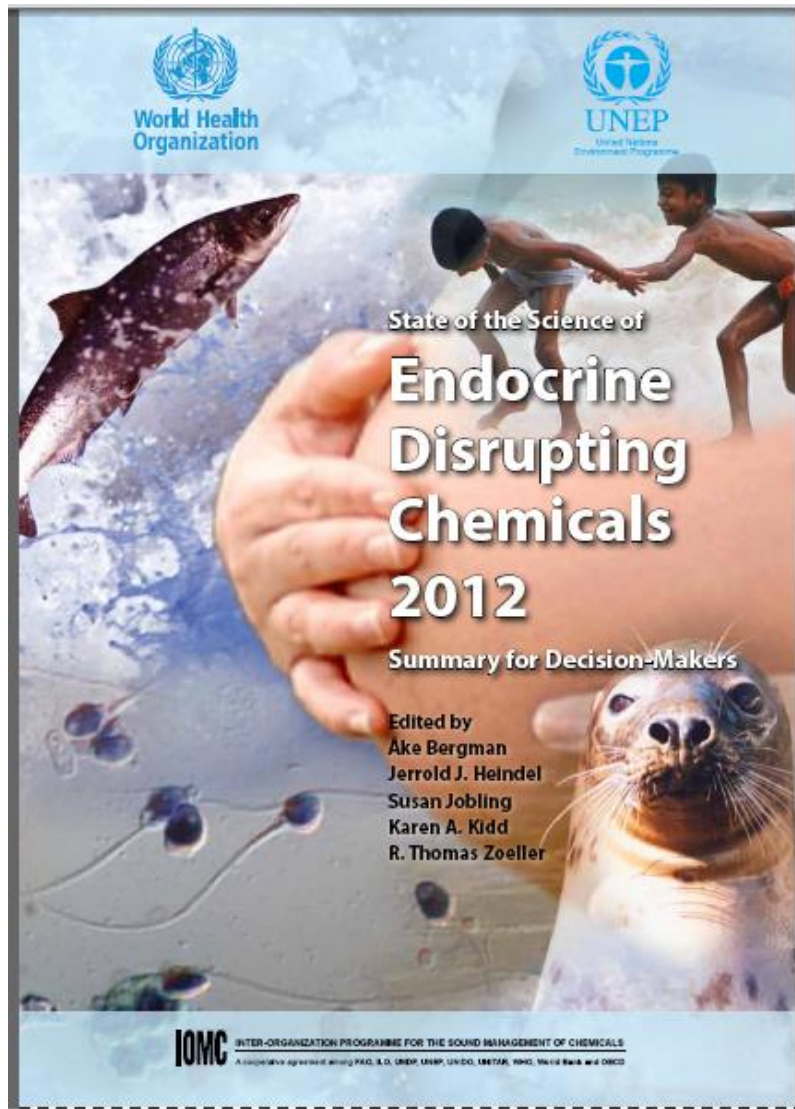


PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

« Une menace mondiale à
laquelle il faut apporter une
solution »



« Les effets observés dans la faune sauvage ou les animaux de laboratoire peuvent également survenir chez les humains s'ils sont exposés aux perturbateurs endocriniens à un moment vulnérable et à des concentrations entraînant des altérations de la régulation endocrinienne. »

Octobre 2015

A. C. Gore, V. A. Chappell, S. E. Fenton, J. A. Flaws, A. Nadal, G. S. Prins, J. Toppari, and R. T. Zoeller

- Il y a un **fort niveau de preuve** au plan mécanistique et expérimental chez l'animal, et épidémiologique chez l'humain, notamment pour les effets suivants : **obésité et diabète, reproduction chez la femme et l'homme, cancers hormono-dépendants chez la femme et l'homme, effets thyroïdiens, neurodéveloppementaux et neuroendocriniens.**
- Les principaux PE sont : bisphénol A, **phtalates**, pesticides, polluants organiques persistants tels que PCB, polybromés et dioxines.
- La période de la grossesse est la période critique
- Les PE agissent selon une relation dose-réponse non linéaire, avec des effets à faibles doses principalement pendant la phase de développement



Le leader d' « En Marche ! »
conditionne **leur interdiction** à
un **« risque sanitaire avéré »** et, à
défaut, lorsqu'existent des
solutions alternatives
**« scientifiquement reconnues
comme moins toxiques ».**

**« La Santé Environnementale
sera une priorité du
quinquennat ».**

1^{ère} Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens Avril 2014

« Diminuer l'exposition de la population »

« la stratégie nationale fixe l'ambition que la France soit une force d'impulsion au niveau européen et international »

« Cette stratégie doit assurer la prise en compte des PE dans les grands plans de santé publique et de protection de la biodiversité ».

Rapport Inspections générales (Développement Durable, Santé, Agriculture) Février 2018

« stratégie pertinente et opportune ..elle a permis de faire émerger la question des perturbateurs endocriniens...elle a donné des résultats positifs qui restent le plus souvent à amplifier. »



La stratégie nationale
sur les perturbateurs endocriniens
(SNPE)

Évaluation de la mise en œuvre et propositions d'évolution

Rapport CGEDD n° 011609-01, IGAS n° 2017-117 et CGAER n° 17203
établi par

Patrick LAURENT (CGEDD)
Fabienne BASTIN et Pierre LESTOUX (IGAS)
Viviane MOQUAY et François VÉDELIN (CGAER)

Décembre 2017



SNPE2 2018-2020: les propositions du RES

- **Objectif :** « Diminuer l'exposition de la population »
- **Propositions :**
 - Développer la recherche pour identifier d'autres PE et pour identifier les causes de la pollution diffuse
 - Réexaminer les réglementations en fonction de la spécificité des PE, en tenant compte notamment de l'effet cocktail
 - Développer la formation des professionnels de santé et de la petite enfance en priorité, mais plus largement sensibiliser le grand public
 - Réduire l'exposition en éliminant à la source les PE, en organisant des collectes de récupération des objets en contenant, en détoxifiant les milieux (sols, sédiments, eau)
 - Mettre à disposition des moyens de financements équivalents à ceux mis sur le plan cancer (1, 4 milliard d'euros en 4 ans).

L'URGENCE A AGIR : Le cas de la perturbation des hormones thyroïdiennes

- **Evolution des réglementations :**

- Révision de la directive 98/83/CE relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) :
- le cas des nitrates, perchlorate et thiocyanates

- **Elimination des sources de PE : le cas des phtalates**

- Alimentation
- Parfums, cosmétiques
- Médicaments, dispositifs médicaux, compléments alimentaires
- Air intérieur et Sols plastiques

L'URGENCE A AGIR : Le cas de la perturbation des hormones thyroïdiennes

- -Evolution des réglementations :

Révision de la directive 98/83/CE relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (EDCH)

3 principes fondamentaux :

- Garantir que la qualité de l'eau potable soit contrôlée selon des normes établies **en fonction des preuves scientifiques les plus récentes** ;
- Assurer une surveillance, une évaluation et une mise en œuvre efficaces et effectives de la qualité de l'eau ;
- Fournir en temps utile aux consommateurs des informations adéquates et appropriées

« Commission Européenne - COMMUNIQUES DE PRESSE - Communiqué de presse - Une eau potable plus salubre pour tous les Européens », http://europa.eu/rapid/press-release_IP-18-429_fr.htm.

La stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE)

Évaluation de la mise en œuvre et propositions d'évolution

« Réviser les normes sanitaires élaborées sur la base du paradigme classique de la toxicologie afin de prendre en compte les spécificités d'action des PE »

A l'occasion
de la Journée
Mondiale de l'Eau:

COLLOQUE
«PERTURBATEURS
ENDOCRINIENS,
EAU ET SANTÉ :
QUELLES NORMES
POUR DEMAIN ?»



20
MARS
2018

POITIERS (86)
Faculté de Médecine
et de Pharmacie
Amphithéâtre

Nitrate + Perchlorate + Thiocyanate : Perturbateurs des Hormones thyroïdiennes

La norme Nitrate actuelle : 50 mg/l : Méthémoglobinémie du nourrisson → Effet disparu

- Horton MK et al. CO-occurring exposure to perchlorate, nitrate and thiocyanate alters thyroid function in healthy pregnant women. Environ Res. (2015) (TSH, T4) **CONCLUSIONS: Co-exposure to perchlorate, nitrate and thiocyanate may alter maternal thyroid function, specifically TSH, during pregnancy.**
- Suh M et al. The effects of perchlorate, nitrate, and thiocyanate on free thyroxine for potentially sensitive subpopulations of the 2001-2002 and 2007-2008 National Health and Nutrition Examination Surveys. J Expo Sci Environ Epidemiol. (2014) « **In the meta-analysis, urinary perchlorate, nitrate, and thiocyanate were significant predictors of serum free T4 in non-pregnant women** ». **CONCLUSIONS : Risk assessment for perchlorate exposure should consider co-exposure to nitrate and thiocyanate.**
- Ko WC et al Negative association between serum parathyroid hormone levels and urinary perchlorate, nitrate, and thiocyanate concentrations in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. PLoS One. (2014) **CONCLUSIONS: A higher urinary concentration of perchlorate, nitrate, and thiocyanate is associated with lower serum PTH levels.**
- Mervish NA et al Thyroid Antagonists (Perchlorate, Thiocyanate, and Nitrate) and Childhood Growth in a Longitudinal Study of U.S. Girls. Environ Health Perspect. 2016 **Background:** Perchlorate, thiocyanate, and nitrate are sodium/iodide symporter (NIS) inhibitors that block iodide uptake into the thyroid, thus affecting thyroid function. Thyroid dysfunction can adversely affect somatic growth and development in children. **Conclusions: Higher NIS inhibitor exposure biomarkers were associated with reductions in waist circumference and BMI. These findings underscore the need to assess exposure to NIS inhibitors with respect to their influence on childhood growth.**

Norme pesticide : 0,1 µg/l → Quelle validité ?

ANSES : « la limite de qualité de 0,10 µg/L dans les EDCH n'est pas fondée sur une approche toxicologique et n'a pas de fondement sanitaire mais a été fixée dans un objectif de protection de la ressource ».

Research

A Section 508-conformant HTML version of this article is available at <https://doi.org/10.1289/EHP1014>.

Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants

Pierre Gaudriault,^{1,2} Séverine Mazaud-Guittot,^{1,2} Vincent Lavoué,³ Isabelle Coiffec,^{1,2} Laurianne Lesné,^{1,2}

RESULTS: We evaluated mixtures composed of four and eight antiandrogens that contained the

pharmaceuticals ketoconazole and theophylline and several previously untested chemicals, **such as the**

pesticides imazalil and propiconazole. Mixtures of antiandrogens can suppress testosterone synthesis in human fetal testicular explants to an extent greater than that seen with individual chemicals. This

revealed itself as a shift towards lower doses in the dose–response curves of individual antiandrogens that became more pronounced as the number of components increased from four to eight.

CONCLUSIONS: Our results with the FEGA provide the foundations of a predictive human mixture risk assessment approach for anti-androgenic exposures in fetal life.

Mixtures of Chemical Pollutants at European Legislation Safety Concentrations: How Safe Are They?

Raquel N. Carvalho^a, Augustine Arukwe^b, Selim Ait-Aissa^c,
Anne Bado-Nilles^{c,d}, Stefania Balzamo^e, Anders Baun^f, Shimshon Belkin^g,
Ludek Blaha^h, François Brion^c, Daniela Conti^e, Nicolas Creusot^c, Yona Essigⁱ,
Valentina E. V. Ferrero^a, Vesna Flander-Putrlje^j, Maria Fürhacker^k,
Regina Grillari-Voglauer^k, Christer Hogstrand^l, Adam Jonáš^h,
Joubert B. Kharlyngdoh^m, Robert Loos^a, Anne-Katrine Lundebyeⁿ,
Carina Modig^m, Per-Erik Olsson^m, Smitha Pillai^k, Natasa Polakⁱ, Monica
Potalivo^e, Wilfried Sanchez^c, Andrea Schifferli^p, Kristin Schirmer^{o,q,r},
Susanna Sforzini^s, Stephen R. Stürzenbaumⁱ, Liv Søftelandⁿ,
Valentina Turk^j, Aldo Viarengo^s, Inge Werner^p, Sharon Yagur-Kroll^g,
Radka Zouneková^h, and Teresa Lettieri^{a,1}

Coordination par le « Joint Research Center » de
l'Union Européenne de 16 Laboratoires européens:
35 tests sur des mélanges de 14 et 19 substances
(pesticides, produits pharmaceutiques, métaux
lourds, HPA, tensioactif et plastifiant DEHP), chacun
présent à sa concentration limite de sécurité
imposée par la législation européenne.

« En conclusion, la présente étude souligne le besoin urgent de réviser les
outils et les paradigmes utilisés pour évaluer la sécurité des produits
chimiques dans l'environnement. Les bioessais dans le cadre d'une
approche à plusieurs niveaux de la surveillance de la qualité de l'eau
peuvent combler l'écart entre les évaluations chimiques et écologiques pour
une caractérisation plus holistique de la qualité de l'eau. »

L'URGENCE A AGIR : Le cas des phtalates

- **Contamination des femmes enceintes (ELFE):** 99,6% : Métabolites du DEHP : 61-80 % , Métabolites du DINP : 18-82 % , DEP : 90% , DBP : 82 % , DIBP : 83 % , BBzP : 67 %
- **Effets des phtalates (Endocrine society) :**
 - Effet sur la reproduction : *Chez l'homme* : Réduction du poids testiculaire, féminisation des garçons, malformations génitales, réduction de la fertilité, de la production de sperme, diminution des niveaux de testostérone *Chez la femme* : puberté précoce, modification du cycle, fertilité, ménopause perturbée, syndrome des ovaires polykystiques, endométriose, fibromes), grossesse (prématurité, effets adverses) *Chez le nouveau-né* : diminution du poids de naissance
 - Effets thyroïdiens
 - Effets métaboliques : obésité, surpoids, diabète, hypertension
 - Effets neurodéveloppementaux : Baisse du QI, TDAH (Déficit d'Attention + Hyperactivité)
 - Effet cancérigène : cancer du sein
 - Effet cocktail :
 - féminisation du jeune garçon Swan 2005, 2017 : DEP, DEHP, DBP, DINP, BBP
 - animal : atteinte de la reproduction Mâles et Femelles (20µg/kg/j) : DEHP, DEP, DBP, DIBP, BBP, DINP
- **Réglementation :** Classement ECHA: Substances préoccupantes DEHP, DBP Interdiction dans cosmétiques (2009), Limites (Jouets)

Phtalates et Hormones thyroïdiennes

Romano et al Maternal urinary phthalate metabolites during pregnancy and thyroid hormone concentrations in maternal and cord sera: The HOME Study. Int J Hyg Environ Health.2018

CONCLUSION: Our results suggest that co-exposure to multiple phthalates was inversely associated with certain thyroid hormones (TT₄ in pregnant women and newborns, and TSH in newborns) in this birth cohort. These findings highlight the need to study chemical mixtures in environmental epidemiology.

Huang et al Longitudinal assessment of prenatal phthalate exposure on serum and cord thyroid hormones homeostasis during pregnancy - Tainan birth cohort study (TBCS). Sci Total Environ.2018

CONCLUSIONS We concluded that different phthalates exposure windows during gestation may alter cord and serum thyroid hormone homeostasis. DBP,DEP, DIBP, DEHP

Huang et al Prenatal and Childhood Exposure to Phthalate Diesters and Thyroid Function in a 9-Year Follow-up Birth Cohort Study: Taiwan Maternal and Infant Cohort Study. Epidemiology 2017

CONCLUSIONS: Early life phthalate exposure was associated with decreased thyroid hormone levels in young children. Phtalates : DEHP, DEP, DMP, DBP, BBzP

Phthalates et TDAH (Déficit d'Attention Hyperactivité)

- Engel et al Prenatal Phthalates, Maternal Thyroid Function, and Risk of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in the Norwegian Mother and Child Cohort. Environ Health Perspect. 2018

RESULTS: DEHP metabolites were associated with a monotonically increasing risk of ADHD. Children of mothers in the highest quintile of PDEHP had almost three times the odds of an ADHD diagnosis as those in the lowest

- Hu et al Associations of phthalates exposure with attention deficits hyperactivity disorder: A case-control study among Chinese children. Environ Pollut. 2017

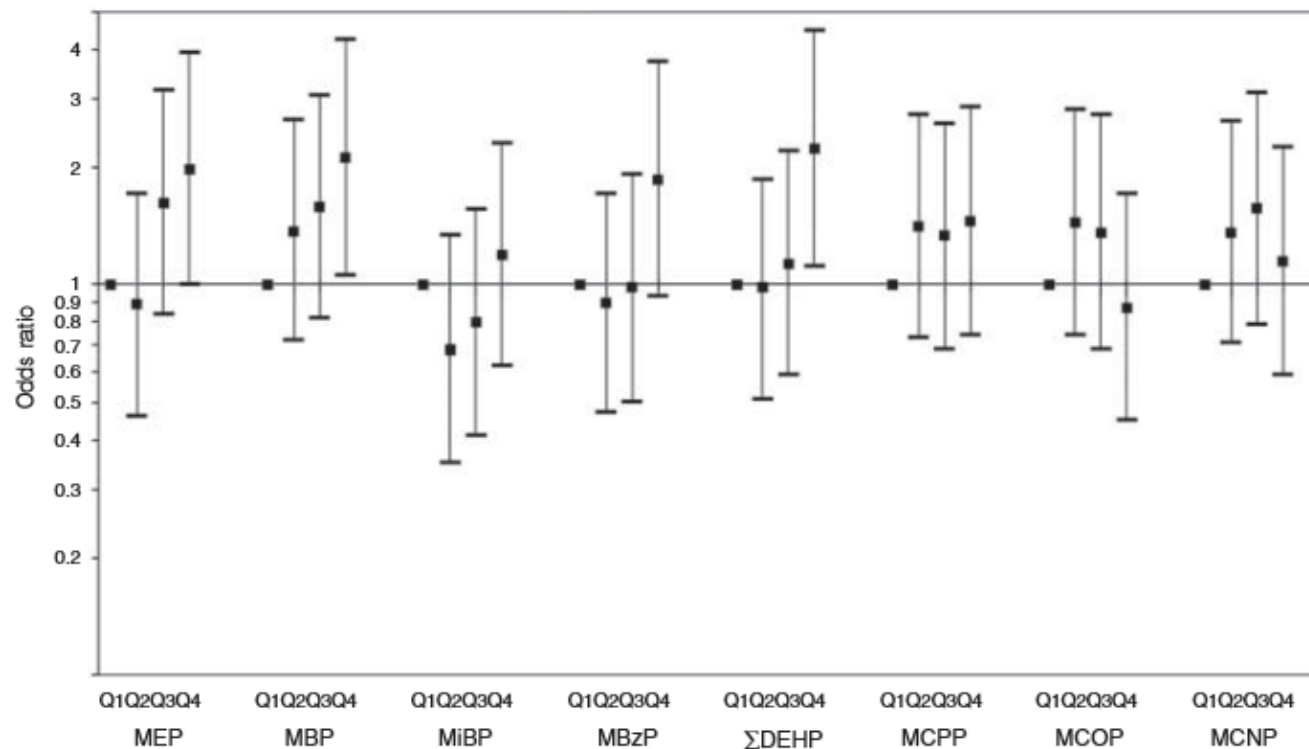
CONCLUSIONS : Our results indicate that child exposure to phthalates may contribute to ADHD, ODD and externalizing and internalizing behavior problems. (Taux x 3)

- Philippat C et al Prenatal Exposure to Nonpersistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years. Environ Health Perspect. 2017 Cohorte EDEN (France)

RESULTS: BPA was positively associated with the hyperactivity-inattention subscale scores at 5 y . Mono-*n*-butyl phthalate (MnBP) was positively associated with internalizing behavior, relationship problem, and emotional symptom scores at 3 y. Monobenzyl phthalate (MBzP) was positively associated with internalizing behavior and relationship problems scores at 3 y CONCLUSIONS : The observed associations between BPA, MnBP, and behavior in boys are consistent with previous findings.

Phtalates : Surpoids Obésité

Articles | *Harley et al.*



Relation entre
métabolites des
phtalates pendant la
grossesse et poids
de l'enfant à 12 ans

Figure 1. Adjusted odds ratios of overweight/obesity at age 12 years comparing maternal quartile of urinary phthalate metabolites during pregnancy.

Phtalates : Reproduction

Boss J et al Associations between mixtures of urinary phthalate metabolites with gestational age at delivery: a time to event analysis using summative phthalate risk scores. Environ Health.2018 Jun 20

CONCLUSIONS : On average, pregnant women with higher urinary metabolite concentrations of individual phthalates have shorter time to delivery. The strength of the observed associations are amplified with the risk scores when compared to individual pollutants

Hart RJ et al The Possible Impact of Antenatal Exposure to Ubiquitous Phthalates Upon Male Reproductive Function at 20 Years of Age. Front Endocrinol 2018 Jun 4

Sums of DEHP and DiNP metabolites ($r = -0.24$) and the sum of the metabolites of the high molecular weight phthalates ($r = -0.21$) were negatively correlated with testicular volume (all $p < 0.05$).

Broe A et al Association between use of phthalate-containing medication and semen quality among men in couples referred for assisted reproduction. Hum Reprod.2018 Feb 7.

L'exposition à des médicaments contenant des ortho-phthalates et / ou des polymères de phtalates dans les 90 jours précédant l'échantillonnage du sperme était associée à un risque accru de 30 et 71% de mauvaise qualité du sperme

Phtalates Sources : Médicaments et DIM, Compléments alimentaires

- **Médicaments contenant du DEP (source Vidal)**

Carbosymag (absorbant intestinal), Carbosylane, Carbosylane enfant (absorbant intestinal), Eupressyl 60 mg (phtalate de diéthyle+ hypermellose phtalate) (antihypertenseur) , Mediatensyl 30, 60mg (+hypermellose phtalate) (antihypertenseur), Reminyl LP 8mg, 16mg, 24mg (traitement de la maladie d'Alzheimer), Profenid LP 200 cp (anti-inflammatoire non stéroïdiens), Ketoprofene ranbaxy LP 200 cp (Anti-inflammatoire non stéroïdiens), Nati-K 500 mg (traitement de l'hypokaliémie), Esomeprazole Ranbaxy 40 mg (antisécrétoire gastrique), Diclofenac cristers 50 mg (anti-inflammatoire non stéroïdiens)

- **Dispositifs médicaux (source ANSM)** En 2016, contrôle du marché des dispositifs médicaux en PVC annoncés sans DEHP. Recherche de 8 phtalates classés reprotoxiques 1B (BBP, DBP, DEHP, DIBP, DIPP, DnPP, DPP). 33 fabricants et 61 dispositifs médicaux (DM) contrôlés.

18 DM : pas de phtalate reprotoxique 1B mis en évidence ; **43 DM** : présence de DEHP observée avec

32 DM (100 ppm < teneur observée < 1000 ppm) + **11 DM** : teneur observée > 1000 ppm

60 DM non étiquetés comme contenant des phtalates mais **46 en contiennent**.

- **Compléments alimentaires (Canada, USA Kelley, EHP 2012) France ?** : 26 compléments alimentaires portant des étiquettes de DEP ou de DBP

Phtalates : Cosmétiques

Al-Saleh I Elkhatib R Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes. Environ Sci Pollut Res Int.2016

47 parfums : DEP (47/47), DMP (47/47), BBP (47/47), DEHP (46/47), DBP (23/45).

15 Parfums provenant de France :

3 ne contiennent pas de DBP : Burberry (Body), Cartier (Declaration) Dior Home Sport
+ pas d'analyse possible pour 2 : Dunhill Fresh (Smart Collection) Fendi (Smart Collection)

Autres : produit de maquillages, laques et gels pour les cheveux, vernis à ongles, déodorants, crèmes hydratantes crèmes solaires, bains de bouche, produits d'hygiène féminine et lingettes

Marque	Fabricant
Black Costume	Amany Perfumes
One million Paco Rabane	Puig France
Dior Home Sport	-
Sweet Women Pink	Parfums Gims
Dunhill Fresh (SmartCollection)	Smart Collection
Fendi (SmartCollection)	Smart Collection
Cartier (Declaration)	Cartier
Burberry (London)	Burberry
Jadore	Dior
Chanel N°5	Chanel
Eaudemoiselle de Givenchy	Givenchy
Coco mademoiselle	Chanel
Gucci Guilty	Gucci
Manifesto	Yves Saint-Laurent
Burberry (Body)	Burberry

Cas des fragrances : composition couverte par le secret industriel ; présence de phtalates

Phtalates Sources : Alimentation

ANSES :EAT3 Etude de l'alimentation totale infantile Les concentrations en DEHP dans les pots pour enfants conditionnés dans des assiettes ou coupelles en plastique étaient près de 2 à 4 fois plus élevées par rapport à celles conditionnés en verre (9,7-13,7 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ contre 2,5-6,9 $\mu\text{g.kg}^{-1}$).

Type d'aliments	Catégorie	N	% détection	LB	UB
Infantile	Boissons lactées	8	0	0	4
Infantile	Céréales infantiles	21	9,5	60,4	64
Infantile	Desserts lactés infantiles	6	0	0	4
Infantile	Jus de fruits infantiles	4	50	2	7
Infantile	Laits de croissance	9	0	0	4
Infantile	Potages, purées	13	69,2	3,85	8,77
Infantile	Pots fruits	44	18,2	0,727	5,09
Infantile	Pots légumes	32	18,8	1,09	5,28
Infantile	Pots légumes viande ou légumes poisson	53	69,8	7,62	11,3
Infantile	Préparations 1er âge	12	0	0	4

Phtalates Sources : Alimentation

Type d'aliments	Catégorie	N	% détection	LB	UB
Courant	Autres boissons chaudes	2	0	0	4
Courant	Beurre	3	100	275	275
Courant	Biscuits sucrés ou salés et barres	3	100	108	108
Courant	Boissons fraîches sans alcool	4	50	2	7
Courant	Charcuterie	3	100	24,3	26,3
Courant	Chocolat	1	100	177	177
Courant	Compotes et fruits cuits	4	25	1	5,5
Courant	Céréales pour petit-déjeuner	1	100	102	102
Courant	Eaux	13	7,7	0,205	0,389
Courant	Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés	3	33,3	1,33	6
Courant	Fromages	4	50	20	70
Courant	Fruits	1	0	0	4
Courant	Lait	2	0	0	4
Courant	Légumes (hors pommes de terre)	7	14,3	0,571	4,86
Courant	Œufs et dérivés	1	0	0	4
Courant	Pain et panification sèche	2	50	19	21
Courant	Plats composés	2	100	38,5	38,5
Courant	Poissons	2	100	18	18

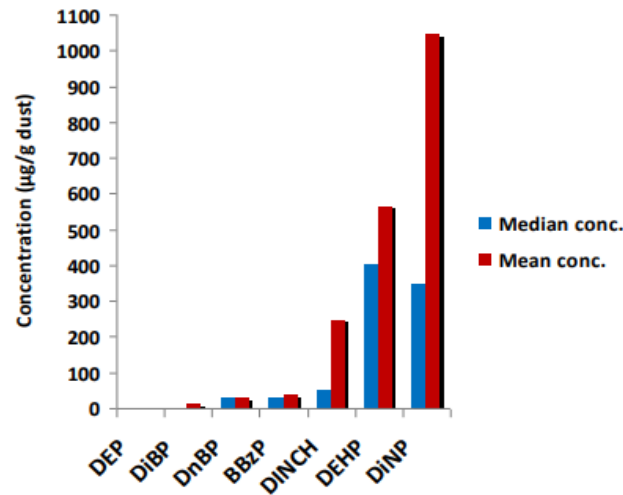
Phtalates : Air intérieur

DEHP : 20 à 40 % du sol ➔ Exposition 5 -180 µg/kg/j

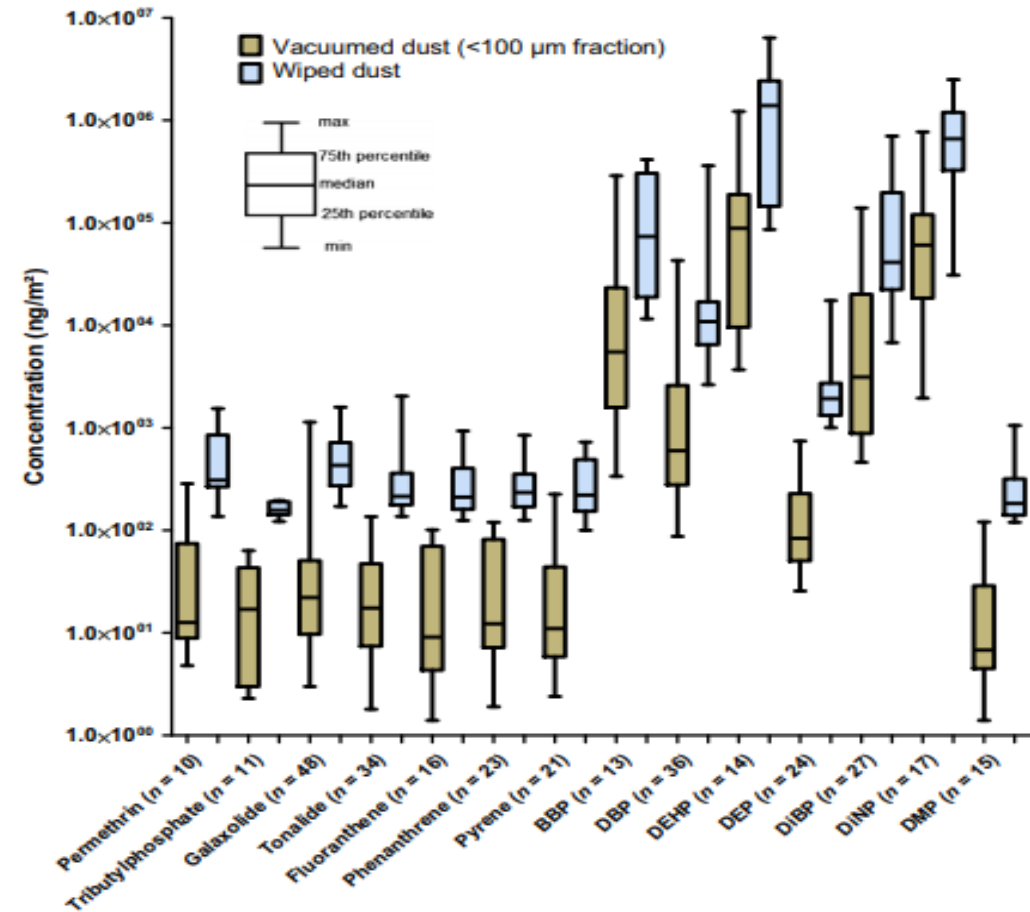
Table 2. Descriptive statistics of the minimum (min), maximum (max), mean and standard deviation (SD) of the concentrations (µg/g dust) in dust from the 30 preschools.

Chemical	n*	Min.	Max.	Mean	SD
DEHP	29	52.4	945.0	425.1	268.1
DEP	30	0.30	1.6	0.7	0.25
DnBP	30	1.3	92.7	26.8	23.2
DiNP	30	57.8	5605.2	1045.3	1362.0
BBzP	30	1.0	220.3	38.2	52.0
DiBP	30	1.0	71.7	11.1	15.1
DINCH	30	9.6	3681.6	244.9	699.3

* Number of preschools



SUEDE



FRANCE