réseau environnement santé
Notre environnement, c'est notre santé

REUNION DU COMITE DE SUIVI DE LA STRATEGIE NATIONALE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (9 Décembre 2022)

PROPOSITION d'une MISSION FLASH « Prématurité Phtalates »

« LES PREUVES DE PLUS EN PLUS NOMBREUSES PLAIDENT EN FAVEUR D'UNE ACTION URGENTE POUR REDUIRE L'EXPOSITION AUX PE »

Cette phrase conclut une revue sur l'impact sanitaire des PE publiée dans le Lancet par 5 auteurs dont 2 Français, Claire Philippat et Rémy Slama, ce dernier étant devenu récemment le premier professeur au Collège de France au titre de la Santé Environnementale[i].

« Les preuves sont particulièrement fortes en ce qui concerne les relations entre les substances perfluoroalkyles et ***l'obésité de l'enfant*** *et de l'adulte, l'intolérance au glucose, le diabète gestationnel,* ***le poids réduit à la naissance****, la qualité réduite du sperme, le syndrome des ovaires polykystiques, l'endométriose et le cancer du sein. Il existe également des preuves de relations entre les bisphénols et le diabète adulte, la qualité réduite du sperme et le syndrome des ovaires polykystiques* ***; les phtalates et la prématurité, la distance anogénitale réduite chez les garçons, l'obésité infantile et l'intolérance au glucose*** *; les pesticides organophosphorés et la qualité réduite du sperme ; l'exposition professionnelle aux pesticides et le cancer de la prostate.* ***Les preuves de déficits cognitifs et de troubles de l'attention chez les enfants après une exposition prénatale au bisphénol A, aux pesticides organophosphorés et aux retardateurs de flamme polybromés sont plus nombreuses qu'auparavant.*** *»*

On notera dans ce diagnostic l'importance des impacts observés chez les enfants et donc par principe susceptibles d'être diminués dans un délai court par une action de protection de la période de la conception et de la grossesse portant sur les PE identifiés. Ces maladies infantiles sont d'une façon générale en augmentation, ce qui annonce la croissance des maladies de l'adulte.

Dans cet ensemble, 2 familles de PE peuvent être plus particulièrement ciblées en priorité, les phtalates et les bisphénols, dans la mesure où ces substances sont éliminées quotidiennement par l'organisme humain. L'efficacité d'une action pourrait donc être vérifiée très rapidement.

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE
MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80
http://www.reseau-environnement-sante.fr

LE BESOIN D'INDICATEURS D'EVALUATION DES ACTIONS DE LA SNPE

Les évaluations des précédents PNSE et de la SNPE ont mis l'accent sur la nécessité de disposer d'indicateurs permettant d'évaluer les actions menées. Faute de quoi, le bilan reste le plus souvent superficiel , ce qui peut conduire à un désintérêt vis-à-vis des politiques publiques alors même, comme le montre le sondage le plus récent, présenté lors de la réunion du comité de suivi de la SNPE du 14/10, l'attente est forte dans la population avec des pourcentages d'approbation aux questions posées dépassant le plus souvent les 90%.

L'extension de la période prévue pour la mise en œuvre de la SNPE2 sur une période équivalente à celle de la crise du COVID, soit 2 ans, ouvre la voie à une opération d'un nouveau type, une opération ciblée sur un objectif précis dont il sera ensuite possible de quantifier les impacts.

REDUIRE LA PREMATURITE EN REDUISANT LA CONTAMINATION PAR LES PHTALATES

Le JAMA Pediatrics (Journal of American Medical Association), journal médical américain de référence, vient de publier en septembre une synthèse des résultats de 16 études menées aux Etats-Unis sur le lien prématurité et exposition maternelle aux phtalates[ii]. Ces études ont été menées entre 1983 et 2018 avec le concours de 6045 femmes. 11 métabolites de phtalates ont été mesurés.

L'étude est cosignée par 56 chercheurs issus de 36 universités américaines et agences fédérales (NIEHS, EPA, CDC)[iii] Ces mesures s'appuient sur le programme NHANES qui collecte des échantillons biologiques dans un échantillon représentatif de la population américaine depuis plusieurs décennies et a fait l'objet d'une communication par le NIEHS, l'Institut National des Sciences de la Santé Environnementale, un des 17 instituts du NIH (Instituts Nationaux de la Santé) aux Etats-Unis.[iv] :

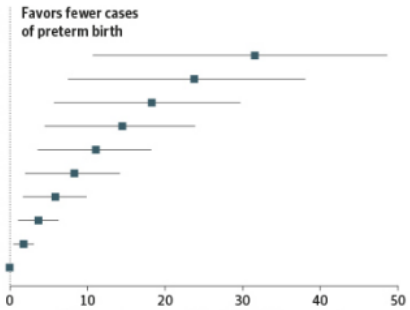
« L'exposition à quatre des onze phtalates détectés chez les femmes enceintes était associée ***à une probabilité de 14 à 16 % plus élevée d'accouchement prématuré****. Les résultats les plus cohérents concernaient l'exposition à un phtalate couramment utilisé dans les produits de soins personnels tels que les vernis à ongles et les cosmétiques . Les chercheurs ont également utilisé des modèles statistiques pour simuler des interventions visant à réduire l'exposition aux phtalates. Ils ont constaté* ***qu'en réduisant de 50 % le mélange*** *de niveaux de métabolites de phtalates, on pouvait* ***prévenir les naissances prématurées de 12 %*** *en moyenne.»*

Une diminution de 90 % préviendrait 35 % des naissances prématurées.

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE
MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80
http://www.reseau-environnement-sante.fr

Figure 2. Estimated Number of Prevented Preterm Births per 1000 Live Births Under Hypothetical Interventions to Reduce the Overall Mixture of Phthalate Metabolite Concentrations in Maternal Urine

Exposure intervention	Estimated preterm births (95% CI) prevented per 1000 live births
90% Reduction	31.6 (10.6-48.6)
80% Reduction	23.8 (7.5-38.1)
70% Reduction	18.3 (5.7-29.7)
60% Reduction	14.5 (4.5-23.9)
50% Reduction	11.1 (3.6-18.3)
40% Reduction	8.3 (2.0-14.2)
30% Reduction	5.9 (1.7-9.9)
20% Reduction	3.7 (1.1-6.3)
10% Reduction	1.8 (0.5-3.1)
0% Reduction	0 [Reference]



Source : Welch et al., JAMA Pediatr.; doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.2252

Selon l'Inserm, la prématurité est passée en France de 5,9% en 1995 à 7,4% en 2010 toutes prématurités confondues, soit **+** 1,7% /an**.** Le nombre de naissances prématurées en France est estimé actuellement à 60 000 pour un taux de 8%[v]. Appliquée à la situation française , **une diminution de 12 %du nombre de cas, correspondant à une diminution de la contamination par les phtalates de 50%, représenterait donc une diminution de 7200 naissances prématurées/an** (de l'ordre de 20 000 pour une réduction de 90 %).

Une nouvelle étude réalisée en Chine est venue conforter l'étude américaine[vi]. L'exposition à un mélange de 13 Perturbateurs endocriniens **pendant le 1er trimestre double le risque de prématurité** quand tous les PE étaient ou au-dessus du 55ème percentile en comparaison de la médiane, les PE qui pèsent le plus étant, sans surprise, **le Bisphénol A (26 %) et le phtalate DEHP (22%).**

Les principales sources d'exposition aux phtalates sont résumées dans cette infographie du NIEHS [iV]:

- **les plastiques** : les phtalates sont utilisés comme plastifiants

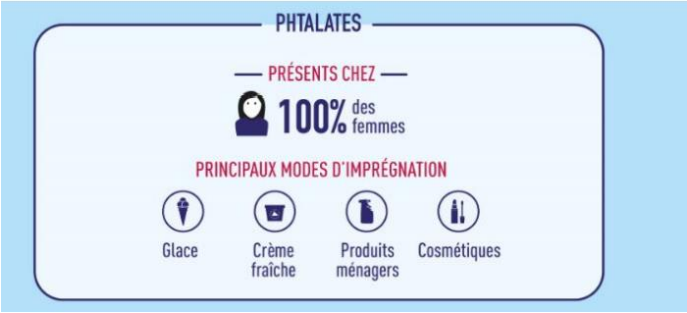
- **les cosmétiques** : utilisation du DEP encore autorisé comme fixateur dans les parfums, bien que mis en cause dans les études sur la prématurité ; une étude de 2015 sur les parfums avait montré la présence de phtalates interdits comme le DEHP [vii]

- **l'alimentation ultra-transformée** : + 24 % DEHP et + 39 % DiNP pour les consommateurs de fast food comparés aux non consommateurs[viii].

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE
MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80
http://www.reseau-environnement-sante.fr

La contamination par les phtalates est aujourd'hui totale dans la population comme le montrent les 2 études de biomonitoring de Santé Publique France.

L'étude ELFE est ciblée sur un échantillon représentatif d'un millier de femmes enceintes [ix]. La contamination est totale mais très inégalement répartie. Pour le DEHP, qui est le plus toxique des phtalates mais reste très présent malgré une restriction réglementaire, la contamination du 95ème percentile (P95) est 15 fois plus élevée que celle du P50. Les concentrations les plus élevées ont été mesurées pour le métabolite du DEP (phtalate utilisé dans les cosmétiques et produits d'hygiène).



Source Etude ELFE

Dans l'étude ESTEBAN portant sur un échantillon de 1400 personnes représentatif de la population générale, les femmes sont plus exposées que les hommes, les enfants et les adolescents plus que les adultes. Cette contamination apparaît très variable. Par exemple pour le DEHP, dans la tranche d'âge 18-29 ans, le P95 est 6, 5 fois celle du P50 et 15 fois celle du P10. La contamination la plus élevée est due au DEP (Métabolite MEP), le P95 étant 4,5 fois plus élevé que le P50 et 20 fois plus élevé que le P10.

I TABLEAU A2 I

Distribution des concentrations urinaires en MEP (µg/g de créatinine)

MEP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total enfants	500	51,2	[43,9 ; 59,7]	14,2	24,4	46,2	93,0	206,0	408,1	[273,5 ; 557,8]
Total adultes	897	71,4	[65,8 ; 77,9]	15,8	30,9	65,6	143,0	345,6	609,7	[472,2 ; 864,8]
Age (ans)										
6-10	231	53,0	[45,0 ; 62,4]	17,8	30,3	49,0	93,4	146,9	270,2	[149,9 ; 446,3]
11-14	175	42,6	[33,8 ; 53,7]	13,8	18,7	39,0	81,7	183,0	296,4	[156,8 ; 341,8]
12-17	94	63,3	[39,5; 101,4]	12,9	22,7	54,3	129,3	533,2	975,7	[234,3 ; 1719,5]
18-29	55	53,0	[41,1 ; 69,3]	13,1	21,8	52,3	109,3	195,2	270,7	[155,7 ; 371,1]
30-44	224	65,6	[54,6 ; 77,7]	15,4	26,4	50,6	138,2	416,3	677,7	[438,1 ; 1023,8]
40-59	343	81,0	[68,2 ; 96,1]	15,7	36,0	73,5	179,6	404,4	775,2	[467,9 ; 1 237,2]
60-74	275	81,9	[71,3 ; 93,4]	19,3	43,0	77,8	137,9	306,0	458,0	[348,7 ; 640,6]
Sexe										
Homme	407	56,8	[48,8 ; 66,3]	13,5	23,2	49,4	112,9	289,1	610,8	[353,1 ; 889,5]
Femme	490	87,6	[77,5 ; 98,9]	21,9	42,0	82,6	175,2	375,7	589,6	[457,2 ; 720,6]
Garçon	258	43,7	[36,8 ; 51,9]	11,6	21,8	43,1	76,9	172,3	283,4	[178,5 ; 344,2]
Fille	242	60,3	[46,9 ; 77,7]	16,7	27,9	49,3	105,7	300,3	625,3	[277,4 ; 1654,0]

I TABLEAU A18 I

Distribution des concentrations urinaires en ΣDEHP (µg/g de créatinine)

ΣDEHP	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC du P95
Total enfants	500	27,7	[24,8 ; 30,9]	10,6	15,7	27,0	42,9	83,4	110,6	[94,3 ; 122,2]
Total adultes	897	22,2	[20,6 ; 23,9]	9,0	13,4	21,0	34,3	61,1	82,7	[71,6 ; 94,8]
Age (ans)										
6-10	231	42,1	[35,9 ; 49,4]	16,5	26,3	38,6	71,8	106,1	126,4	[106,5 ; 195,7]
11-14	175	22,9	[19,5 ; 26,8]	9,8	13,1	21,3	34,5	56,5	91,4	[51,9 ; 115,4]
12-17	94	17,4	[15,0 ; 20,2]	8,3	11,6	17,2	26,3	34,4	38,9	[32,8 ; 47,0]
18-29	55	18,1	[13,7 ; 24,0]	6,5	9,3	14,7	29,4	69,6	94,9	[60,8 ; 122,6]
30-44	224	21,1	[18,6 ; 23,9]	9,3	12,8	20,0	31,6	53,3	72,1	[56,0 ; 106,7]
40-59	343	22,1	[19,8 ; 24,7]	8,9	14,3	20,7	33,9	60,8	77,1	[65,3 ; 88,0]
60-74	275	27,1	[24,2 ; 30,3]	12,3	17,7	25,5	39,9	62,8	87,0	[70,0 ; 122,4]
Sexe										
Homme	407	18,3	[16,5 ; 20,3]	7,5	11,0	17,2	26,2	53,3	76,6	[62,8 ; 91,4]
Femme	490	26,4	[24,1 ; 28,8]	9,3	12,8	20,0	31,6	53,3	72,1	[56,0 ; 106,7]
Garçon	258	26,7	[22,9 ; 31,2]	9,6	14,1	25,9	42,0	87,4	111,9	[85,3 ; 122,8]
Fille	242	28,6	[25,0 ; 32,8]	11,0	17,2	27,9	43,9	77,7	103,5	[79,6 ; 127,5]

Une autre source d'exposition des prématurés doit être prise en considération, celle qu' ils sont peut-être encore susceptibles d'avoir lors de leurs premières semaines de vie en couveuse. Une 1ère publication en 2001 à propos d'un rapport de la Food and Drug Administration aux Etats-Unis avait attiré l'attention sur une risque très important de contamination. [x] Aujourd'hui, théoriquement, tout du moins en France depuis 2012, cette exposition n'est plus autorisée. L'ANSM avait cependant publié en 2016 les résultats d'un contrôle du marché des dispositifs médicaux en PVC, qui montrait que, bien qu'annoncés sans DEHP, un certain nombre en contenait. Qu'en est-il dans la réalité aujourd'hui ? Il serait contradictoire de chercher à éliminer la contamination in utero et laisser des contaminations immédiatement après la naissance.

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE
MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80
http://www.reseau-environnement-sante.fr

POUR UNE MISSION FLASH « PREMATURITE PHTALATES »

Les données scientifiques montrent un lien statistiquement significatif entre contamination par les phtalates et prématurité , mais révèlent aussi une grande dispersion des mesures.

Les principales sources sont bien identifiées (plastiques, produits de soins personnel, alimentation ultra-transformée). Il apparaît donc relativement simple de communiquer auprès du grand public pour diminuer l'exposition à ces sources principales (l'exemple le plus souvent cité est de ne pas réchauffer au micro-onde les aliments dans des récipients en plastique). Le succès d'une campagne grand public comme « les antibiotiques, c'est pas automatique » peut servir d'exemple.

Une mission Flash se justifie s'il y a des conditions d'urgence , de gravité et des résultats accessibles rapidement.

- Urgence : par principe la prématurité est liée à une exposition pendant la grossesse, voire même à l'exposition pendant le 1er trimestre. Il y a urgence à sensibiliser les femmes enceintes, mais aussi celles ayant un projet d'enfant. Les institutions de protection de l'enfance et l'assurance maladie ont la capacité de toucher cette population. Plus largement le caractère transverse du sujet doit permettre de mobiliser plus largement les professionnels de santé via leurs CPTS, les collectivités locales et les associations engagées dans la lutte contre les Perturbateurs endocriniens.

- Gravité : la fréquence de la prématurité a augmenté au cours des dernières décennies. Elle touche un nombre important d'enfants, sans que cela ait suscité une action grand public d'envergure. Par ailleurs, la prématurité ne peut pas être considérée comme banale. Elle peut générer une fragilité ultérieure chez l'enfant et est une source de stress dans le milieu familial.

- Des résultats accessibles : les phtalates sont identifiés comme une source majeure. Leur caractéristique principale est leur élimination quotidienne par l'organisme humain. Par ailleurs les grandes sources d'exposition sont clairement identifiées et leur élimination ne pose pas de difficultés majeures. Les données de biomonitoring montrent d'ailleurs qu'une partie significative de la population arrive spontanément à atteindre des niveaux faibles.

Les phtalates ne sont pas seuls en cause et agir pour les éliminer aura des conséquences sur les expositions aux autres PE, même s'il sera difficile de les quantifier.

Agir pour diminuer la prématurité aura des conséquences plus large tant pour la santé du futur enfant mais même de l'adulte et des descendants en raison du changement de paradigme des Perturbateurs Endocriniens aujourd'hui bien établi, qui est à la base du focus sur la protection des 1000 jours.

Par-delà cette campagne très immédiate, le résultat à attendre est de montrer ce qu'une politique de santé environnementale construite de cette façon peut apporter pour réduire le poids des maladies chroniques qui forment aujourd'hui l'essentiel des maladies et des dépenses afférentes. Le bilan à tirer de cette action servira à construire la préparation de la 3ème phase de la Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens, des Plans Régionaux Santé Environnement et du futur PNSE.

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE
MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80
http://www.reseau-environnement-sante.fr

Le rôle du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) et le Haut Conseil de la Famille, de l'Enfance et de l'Age (HCFEA)

L'enjeu des maladies infantiles et du lien avec les Perturbateurs Endocriniens a été identifié dans l'avis conjoint rendu en octobre 2019 du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) et le Haut Conseil de la Famille, de l'Enfance et de l'Age (HCFEA) [xi]:

« L'état de santé des enfants et la réduction des inégalités sociales de santé ne progresseront pas sans une connaissance et une amélioration des déterminants sociaux. Ils comprennent l'accès à des soins de qualité et un dispositif de prévention efficace, mais aussi un ***ensemble de déterminants sociaux et environnementaux*** *qui ne relèvent pas directement du ministère de la Santé.*

Les enfants sont exposés, dès la période in utero et à des phases cruciales de leur développement, à un ensemble de substances diverses regroupées sous le terme ***de "perturbateurs endocriniens"*** *[…]. Les effets sur le développement cérébral de ces expositions, à des doses inférieures aux seuils toxicologiques admis, peuvent entraîner des troubles cognitifs d'autant plus préoccupants qu'ils sont infracliniques à l'échelle individuelle. Il n'existe pas de dispositif permanent permettant de surveiller les conséquences de ces expositions.*

Recommandations : *Un effort de recherche accru doit porter sur les effets des perturbateurs endocriniens….et le développement global des enfants. Ceci passe par le développement de la biosurveillance et des travaux sur le lien entre ces expositions et les atteintes à la santé dans cette population particulièrement exposée et sensible que sont les enfants ».*

Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) et le Haut Conseil de la Famille, de l'Enfance et de l'Age (HCFEA) apparaissent comme les institutions les mieux à même de remplir les conditions pour mener à bien cette mission Flash dans des délais contraints correspondant à l'urgence de la situation.

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE
MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80
http://www.reseau-environnement-sante.fr

REFERENCES

i Linda G Kahn, Claire Philippat , Shoji F Nakayama , Rémy Slama , Leonardo Trasande . Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health Lancet Diabetes Endocrinol . 2020 Aug;8(8):703-718. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30129-7.

ii Welch BM, Keil AP, Buckley JP, Calafat AM, Christenbury KE, Engel SM, O'Brien KM, Rosen EM, James-Todd T, Zota AR, Ferguson KK; Pooled Phthalate Exposure and Preterm Birth Study Group, Alshawabkeh AN, Cordero JF, Meeker JD, Barrett ES, Bush NR, Nguyen RHN, Sathyanarayana S, Swan SH, Cantonwine DE, McElrath TF, Aalborg J, Dabelea D, Starling AP, Hauser R, Messerlian C, Zhang Y, Bradman A, Eskenazi B, Harley KG, Holland N, Bloom MS, Newman RB, Wenzel AG, Braun JM, Lanphear BP, Yolton K, Factor-Litvak P, Herbstman JB, Rauh VA, Drobnis EZ, Sparks AE, Redmon JB, Wang C, Binder AM, Michels KB, Baird DD, Jukic AMZ, Weinberg CR, Wilcox AJ, Rich DQ, Weinberger B, Padmanabhan V, Watkins DJ, Hertz-Picciotto I, Schmidt RJ. Associations Between Prenatal Urinary Biomarkers of Phthalate Exposure and Preterm Birth: A Pooled Study of 16 US Cohorts. JAMA Pediatr. 2022 Sep 1;176(9):895-905. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.2252.

iii Institut National des Sciences de la Santé Environnementale, l'Agence de Protection de l'Environnement , Centre pour le Contrôle des Maladies.

iv https://www.nih.gov/news-events/news-releases/preterm-birth-more-likely-exposure-phthalates

v https://www.sosprema.com/

vi Yingyu Chen , Han Xiao , Asmagvl Namat , Juan Liu , Fengyu Ruan , Shunqing Xu , Ruizhen Li , Wei Xia Association between trimester-specific exposure to thirteen endocrine disrupting chemicals and preterm birth: Comparison of three statistical models. Sci Total Environ . 2022 Dec 10;851(Pt 2):158236.

vii Iman Al-Saleh & Rola Elkhatib. Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes. Environ Sci Pollut Res 2016 Jan;23(1):455-68.

47 parfums provenant notamment de France, d'Espagne, d'Allemagne, des Etats-Unis ou encore de Chine ou de l'Inde . Présence des phtalates suivants : DEP, DMP, BBP : 47 /47 ; DEHP 46/47 ; DBP. 23/47

viii Zota AR, Phillips CA, Mitro SD. 2016. Recent fast food consumption and bisphenol A and phthalates exposures among the U.S. population in NHANES, 2003–2010. Environ Health Perspect 124:1521–1528; http://dx.doi.org/10.1289/ehp.151080

ix Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance. Tome 3 : synthèse et conclusions. Sain-Maurice : Santé publique France, 2017. 58 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

[x] « Contrôle du marché des dispositifs médicaux en PVC annoncés sans DEHP 2016 », http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c1c4d64cce8eaf2c5495f2073ae713c8.pdf.

(Recherche de 8 phtalates classés toxiques pour la reproduction de catégorie 1B (le BBP, le DBP, le DEHP, le DIBP, le DIPP, le DnPP et le DPP). 33 fabricants analysés et 61 dispositifs médicaux (DM) contrôlés. Résultats de l'étude : 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. 46 DM sont étiquetés comme sans phtalates/sans DEHP alors que certains en contenaient)

xi Avis relatif aux données de recherche et études sur la santé et le développement global de l'enfant

RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE
MVAC 206 quai de Valmy 75010 PARIS Tél : 07 85 37 94 80
http://www.reseau-environnement-sante.fr