



## REUNION STRATEGIE NATIONALE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Vendredi 28 Octobre 2016

### Bilan :

Il nous semble important de faire un bilan de la mise en œuvre de la SNPE. Pour le RES, ce bilan est positif dans la mesure où la SNPE a permis de faire émerger la question des PE dans le débat public et faciliter l'inclusion de cette thématique dans des plans comme le PNSE et les PRSE, mais celle-ci est restée marginale voire absente des autres plans, ce qui était pourtant un objectif affiché « **Cette stratégie doit assurer la prise en compte des PE dans les grands plans de santé publique et de protection de la biodiversité** ». Il n'est plus acceptable aujourd'hui que le plan cancer ou la stratégie nationale de recherche ne donnent à cette question qu'une place confidentielle.

La quasi-unanimité qui a prévalu à son adoption dans le cadre du Conseil National de la Transition Ecologique a contribué aussi à consolider la position française au niveau européen. L'objectif : « **la stratégie nationale fixe l'ambition que la France soit une force d'impulsion au niveau européen et international** » a été atteint dans la mesure où la France a pu jouer un rôle déterminant dans la discussion avec la commission européenne, contribuant à faire adopter la définition de l'OMS et écartant une définition basée sur le potentiel. Le changement de paradigme des PE est ainsi acté.

En ce qui concerne l'objectif principal, « **diminuer l'exposition de la population** », il est nécessaire d'évaluer plus précisément en quoi il a été atteint. Ce doit être l'objectif principal de cette 2<sup>ème</sup> phase. La stratégie qui a consisté à mettre la priorité sur des évaluations de quelques substances suspectées d'être des PE ou candidates à remplacer des substances caractérisées comme PE a été placée en priorité. Même si les résultats sont utiles, ils ne permettent pas de répondre à l'urgence de la situation.

Le contexte a considérablement évolué depuis 2014. Les connaissances scientifiques sur le lien entre PE et grandes maladies chroniques permettent encore mieux de comprendre que les PE sont une explication majeure de la croissance des maladies chroniques, en priorité pour ce qui concerne les maladies métaboliques (déclaration de Parme et déclaration d'Uppsala) et les maladies neuro-développementales (Ouvrages de Barbara Demeneix et Philippe Grandjean). Les estimations du coût économique en Europe et récemment aux Etats-Unis aboutissent à des coûts particulièrement élevés qui plaident encore plus pour une SNPE qui ne se limite pas à des énoncés de principe mais aboutisse à une véritable transformation de l'environnement par l'élimination à la source là où c'est possible et non pas par une gestion par les seuils. Ce principe de gestion doit être clairement affirmé. Il n'est pas acceptable par exemple qu'aujourd'hui encore 150 médicaments puissent contenir des phtalates.

Par ailleurs, la SNPE n'est pas par principe limitée à la protection de la santé humaine, mais elle inclut aussi la protection de la santé de l'écosystème. Cette dimension doit être plus clairement affirmée dans la SNPE2 et des indicateurs plus spécifiquement définis.

### RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE

47 avenue Pasteur 93100 MONTREUIL Tél : 01 80 89 58 37

<http://www.reseau-environnement-sante.fr>

La question des moyens doit être abordée. Cela vaut en premier lieu pour la pérennisation du PNRPE. Si la France veut continuer à jouer un rôle déterminant au niveau européen, elle doit s'appuyer sur une politique de recherche ambitieuse. Le PNRPE a montré qu'il avait cette capacité de stimuler la recherche, mais ces moyens doivent être programmés sur le moyen terme. Les équipes de recherche ont besoin d'avoir une visibilité sur une période pluriannuelle.

Les objectifs en matière de formation et sensibilisation nécessitent de prévoir des appels d'offres comme cela a commencé à se faire dans certaines régions à l'initiative des ARS (Rhône-Alpes) ou des Régions (Ile-de-France)..

Deux axes supplémentaires doivent être pris en considération :

- Définir des lignes directrices pour la détoxification des personnes avant traitement.
- Définir une politique de remédiation des milieux

## Propositions

### 1. Recherche, surveillance, valorisation

La prévention des effets des PE suppose d'identifier plus précisément les sources. La priorité est de développer la recherche expologique en commençant par les sources d'exposition aux grandes familles de PE

A titre d'exemple :

- partir des priorités définies par l'Endocrine Society ;
- partir des substances considérées comme prioritairement impliquées dans le cancer du sein selon le rapport Interagence des agences fédérales américaines (IBCERCC). Cela aurait le mérite de lier un objectif environnemental à un objectif sanitaire.

Cette action pourra d'autant mieux être menée si une agence dédiée est créée, l'Institut de Veille Environnementale, sur la base de la transformation de l'INERIS qui dispose déjà en grande partie de cette compétence.

Il est proposé de retenir comme action prioritaire

- l'éradication du bisphénol A pour tester sur une substance ubiquitaire et dont les impacts sanitaires et écosystémiques sont bien évalués, la stratégie à mettre en œuvre pour véritablement diminuer l'exposition.
- l'élimination des PE dans les dispositifs médicaux . Les publications les plus récentes confirment que les prématurés sont exposés en moyenne à des doses de phtalates 100 à 1000 fois la dose des adultes (Voir annexe II).

Les objectifs de recherche doivent porter sur la mise d'indicateurs globaux de la charge en PE (cf les travaux montrant la possibilité d'évaluer la charge endogène et exogène en xénooestrogènes par l'équipe d'Olea voir en annexe le résumé de la dernière publication montrant un lien entre cette charge totale et cancer du sein) et sur l'effet cocktail. Les programmes de biosurveillance doivent pouvoir d'ores et déjà intégrer cette dimension.

## RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE

47 avenue Pasteur 93100 MONTREUIL Tél : 01 80 89 58 37

<http://www.reseau-environnement-sante.fr>

## 2. Expertise des substances

Les PE ayant fait l'objet d'évaluation de la part de l'ANSES sont limités à quelques substances, soit un nombre très loin du millier de substances actuellement répertoriés par TEDX et Chemsec. Une liste prioritaire de PE sur la base des listes SINList de Chemsec et TEDX doit être élaborée.

## 3. Réglementation et substitution des perturbateurs endocriniens

- a. Les réglementations doivent être repensées en fonction de l'enjeu PE. Les normes en matière d'Eau sont de ce fait obsolètes plus particulièrement pour le groupe « nitrate perchlorate et thiocyanate » ainsi que pour les pesticides.  
L'élaboration d'une norme reposant sur l'équivalent oestradiol de la charge en PE doit faire l'objet d'une réflexion.
- b. Le cadre législatif doit évoluer en conséquence avec l'adoption de la loi Detox
- c. Favoriser la substitution par la mise en œuvre de critères d'écoconditionnalité dans les achats publics.

## 4. Formation et information

Formation des professionnels de santé et des professionnels de l'environnement (Ingénieurs, Architectes-urbanistes) et inclusion dans la formation initiale et la formation continue.

## 5. Définition de protocoles de détoxification avant des traitements dont l'efficacité est diminuée par les PE

La littérature montre que le BPA et certains phtalates diminuent l'efficacité des traitements (chimiothérapie du cancer du sein et du cancer de la prostate, fécondation in vitro).

La Haute Autorité de Santé devrait se doter en conséquence d'un département santé environnement.

## 6. Remédiation

- a. Définition d'une stratégie s'appuyant sur une évaluation des coûts et des bénéfices.

Depuis plus d'une dizaine d'années on parle de phyto- rhizo- bioremédiation des milieux contaminés par des polluants organiques ou métalliques. Ces technologies allient dépollution et sauvegarde de l'environnement. Cette technologie ne connaît pas de véritable développement. Pourtant ces procédés présentent un avantage financier indéniable. Ils seraient pour les sols 50 à 100 fois moins coûteux que les techniques traditionnelles d'incinération ou de lessivage (voir Origo et al, Revue électronique en sciences de l'environnement 2012 vol12 n°2) dont la mise en œuvre et les résidus posent divers problèmes pour la santé et le bien-être des populations environnantes. Un rapport de l'ADEME datant de 2012 montre que seulement 0,1% des terres dépolluées l'ont été par phytoremédiation en 2010. Dans ce rapport le coût

### RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE

47 avenue Pasteur 93100 MONTREUIL Tél : 01 80 89 58 37

<http://www.reseau-environnement-sante.fr>

des techniques d'incinération sont estimées à 120-455 €/tonne alors que les techniques bio *in situ* coûteraient entre 5 et 20€/t. Je n'ai pas de données plus récentes. La durée de ces traitements sont certes plus longs (5 à 10 ans) mais ils présentent un autre avantage social puisqu'ils participent à l'aménagement paysager et évite les pollutions secondaires et les dégradations supplémentaires de l'environnement. Une équipe française a récemment testé des zones humides artificielles (mésocosmes) dans la région très industrialisée de Marignane (Bouches du Rhône) particulièrement contaminée par des polluants métalliques et organiques de type HAP, donc PE, avec des résultats très encourageants (Guittonny-Philippe et al, 2015 Journal of Environmental Management 147, 108-123). Une récente revue scientifique italienne résume les avantages (ou inconvénients comme la durée) des stratégies de dépollution faisant appel aux technologies de bio-restauration ou phytoremédiation pour détoxifier les sites contaminés par les PCB. Ils estiment que la dépollution par les racines des plantes (associant une dégradation aérobie et anaérobie à une extraction par les organes de la plante) serait particulièrement efficace. (Passatore et al. 2014 Journal of hazardous materials 278, 189-202).

Les arguments valorisant la restauration raisonnée des milieux pollués par des substances industrielles anciennes et persistantes comme les PCB ou/et d'autres organochlorés dont le caractère PE n'est plus à démontrer, sont multiples et doivent être intégrés dans une stratégie générale.

C'est la partie de la SNPE plus particulièrement ciblée sur la protection de la santé de l'écosystème.

## **RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE**

47 avenue Pasteur 93100 MONTREUIL Tél : 01 80 89 58 37

<http://www.reseau-environnement-sante.fr>

## **Total Effective Xenoestrogen Burden in Serum Samples and Risk for Breast Cancer in a Population-Based Multicase-Control Study in Spain.**

Pastor-Barriuso R<sup>1</sup>, Fernández MF, Castaño-Vinyals G, Whelan D, Pérez-Gómez B, Llorca J, Villanueva CM, Guevara M, Molina-Molina JM, Artacho-Cordón F, Barriuso-Lapresa L, Tusquets I, Dierssen-Sotos T, Aragonés N, Olea N, Kogevinas M, Pollán M.

### Author information

- <sup>1</sup>Cancer and Environmental Epidemiology Unit, National Center for Epidemiology, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain.

### Abstract

#### *BACKGROUND:*

Most studies on endocrine-disrupting chemicals and breast cancer have focused on single compounds and have produced inconclusive findings.

#### *OBJECTIVES:*

We assessed the combined estrogenic effects of mixtures of xenoestrogens in serum and their relationship to breast cancer risk.

#### *METHODS:*

A total of 186 incident pretreatment breast cancer cases and 196 frequency-matched controls were randomly sampled from a large population-based multicase-control study in Spain. The total effective xenoestrogen burden attributable to organohalogenated xenoestrogens (TEXB- $\alpha$ ) and endogenous hormones and more polar xenoestrogens (TEXB- $\beta$ ) was determined in serum samples using high-performance liquid chromatography and E-Screen bioassay. Odds ratios for breast cancer comparing tertiles of serum TEXB- $\alpha$  and TEXB- $\beta$  were estimated using logistic models, and smooth risk trends were obtained using spline models.

#### *RESULTS:*

Cases had higher geometric mean TEXB- $\alpha$  and TEXB- $\beta$  levels (8.32 and 9.94 Eeq pM/mL, respectively) than controls (2.99 and 5.96 Eeq pM/mL, respectively). The fully adjusted odds ratios for breast cancer (95% confidence intervals) comparing the second and third tertiles of TEXB- $\alpha$  with the first tertile were 1.77 (0.76, 4.10) and 3.45 (1.50, 7.97), respectively, and those for TEXB- $\beta$  were 2.35 (1.10, 5.03) and 4.01 (1.88, 8.56), respectively. A steady increase in risk was evident across all detected TEXB- $\alpha$  levels and a sigmoidal trend was observed for TEXB- $\beta$ . Individual xenoestrogens showed weak and opposing associations with breast cancer risk.

#### *CONCLUSIONS:*

**This is the first study to show a strong positive association between serum total xenoestrogen burden and breast cancer risk, highlighting the importance of evaluating xenoestrogen mixtures, rather than single compounds, when studying hormone-related cancers.**

#### *CITATION:*

Pastor-Barriuso R, Fernández MF, Castaño-Vinyals G, Whelan D, Pérez-Gómez B, Llorca J, Villanueva CM, Guevara M, Molina-Molina JM, Artacho-Cordón F, Barriuso-Lapresa L, Tusquets I, Dierssen-Sotos T, Aragonés N, Olea N, Kogevinas M, Pollán M. 2016. Total effective xenoestrogen burden in serum samples and risk for breast cancer in a population-based multicase-control study in Spain. *Environ Health Perspect* 124:1575-1582;

### **RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE**

47 avenue Pasteur 93100 MONTREUIL Tél : 01 80 89 58 37

<http://www.reseau-environnement-sante.fr>

ANNEXE II

*J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016 Sep 1;8(3):298-304. doi: 10.4274/jcrpe.3027. Epub 2016 Apr 21.

## **Hidden Toxicity in Neonatal Intensive Care Units: Phthalate Exposure in Very Low Birth Weight Infants.**

Demirel A<sup>1</sup>, Çoban A, Yıldırım S, Doğan C, Sancı R, İnce Z.

### **Author information**

- <sup>1</sup>Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Istanbul, Turkey, Phone: +90 505 328 72 08 E-mail: atalaydemirel@yahoo.com.

### **Abstract**

#### **OBJECTIVE:**

To determine exposure to endocrine-disrupting phthalates in preterm infants in neonatal intensive care units (NICU).

#### **METHODS:**

Urine samples (n=151) from 36 preterm infants (<32 weeks of gestation and/or <1500 g of birth weight) were collected on the first 3 days of admission to the NICU and biweekly thereafter. Diethylhexyl phthalate contents of indwelling medical devices used in various procedures and the concentrations of phthalate metabolites in the urine samples were analyzed. The relationships between urinary excretion, exposure intensity, postnatal age and birth weight were examined.

#### **RESULTS:**

The mean gestational age and mean birth weight of the study infants were 28.9±1.5 weeks and 1024±262 g, respectively. Diethylhexyl phthalate was detected in umbilical catheters, endotracheal tubes, nasogastric tubes, and nasal cannula. Monoethylhydroxyhexyl phthalate (MEHHP) was the most frequently detected metabolite (81.4%); its concentration increased during the first 4 weeks and then started to decrease but never disappeared. Patients who did not need indwelling catheters (except nasogastric tubes) after 2 weeks were classified as group 1 and those who continued to have indwelling catheters as group 2. Although not of statistical significance, MEHHP levels decreased in group 1 but continued to stay high in group 2 (in the 4th week, group 1: 65.9 ng/mL and group 2: 255.3 ng/mL). Levels of MEHHP in the first urinary samples were significantly higher in infants with a birth weight <1000 g (<1000 g: 63.2±93.8 ng/mL, ≥1000 g: 10.9±22.9 ng/mL, p=0.001).

#### **CONCLUSION:**

**Phthalate metabolites were detected even in the first urine samples of very low birth weight newborns. Phthalate levels were higher in the first weeks of intensive invasive procedures and in preterm infants with a birth weight less than 1000 g. MEHHP was the most frequently detected metabolite and could be a suitable biomarker for the detection of phthalate exposure in preterm infants.**

*Environ Int.* 2015 Aug;81:64-72. doi: 10.1016/j.envint.2015.04.008. Epub 2015 May 4.

### **RÉSEAU ENVIRONNEMENT SANTE**

47 avenue Pasteur 93100 MONTREUIL Tél : 01 80 89 58 37

<http://www.reseau-environnement-sante.fr>

# Considerable exposure to the endocrine disrupting chemicals phthalates and bisphenol-A in intensive care unit (ICU) patients.

Huygh J<sup>1</sup>, Clotman K<sup>1</sup>, Malarvannan G<sup>2</sup>, Covaci A<sup>2</sup>, Schepens T<sup>1</sup>, Verbrugghe W<sup>1</sup>, Dirinck E<sup>3</sup>, Van Gaal L<sup>3</sup>, Jorens PG<sup>4</sup>.

## Author information

- <sup>1</sup>Department of Critical Care Medicine, Antwerp University Hospital, University of Antwerp, Belgium.
- <sup>2</sup>Toxicological Centre, University of Antwerp, Belgium.
- <sup>3</sup>Department of Endocrinology, Diabetology and Metabolism, Antwerp University Hospital, University of Antwerp, Belgium.
- <sup>4</sup>Department of Critical Care Medicine, Antwerp University Hospital, University of Antwerp, Belgium; Toxicological Centre, University of Antwerp, Belgium. Electronic address: Philippe.Jorens@uza.be.

## Abstract

Critical care medicine has largely benefited from plastic-containing medical devices. However, bisphenol-A (BPA) and phthalates present in the plastics can leach from such devices. We hypothesized that intensive care unit (ICU) patients are exposed to BPA and phthalates through (plastic) medical devices. Serum (n = 118) and urine (n = 102) samples of adult ICU patients (n = 35) were analyzed for total BPA and phthalate metabolites (PMs). Our results showed that adult ICU patients are continuously exposed to phthalates, such as di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), as well as to BPA, albeit to a lesser extent. This exposure resulted in detectable high serum and urinary levels in almost every patient and at every studied time point. Moreover, these levels were significantly higher than in controls or compared to referenced literature. The chronology of exposure was demonstrated: pre-operative urinary and serum levels of the DEHP metabolites were often below the detection limit. Plastic-containing medical devices were the main source of DEHP exposure: post-operative patients on hemofiltration, extracorporeal membrane oxygenation or both showed serum levels **100-or 1000-fold higher than the levels in the general population** reported in the literature. The serum and some of the urinary levels of the DEHP metabolites are the highest ever reported in humans; some at biologically highly relevant concentrations of  $\geq 10\text{-}50\ \mu\text{M}$ . Despite the continuously tightening regulations, BPA and DEHP appear to be still present in (some) medical devices. Because patient safety is a concern in the ICU, further research into the (possibly toxic and clinical) effects of these chemicals released from medical devices is imperiously necessary