

COLLOQUE

INFERTILITE ET ENVIRONNEMENT

Y AURA-T-IL ENCORE DES PETITS OCCITANS EN 2040 ?

Sommaire

Ouverture.....	2
Les perturbateurs endocriniens, fil conducteur des enjeux de la santé environnementale	6
Les apports de la surveillance spatiale et temporelle de certains indicateurs de santé reproductive en France, dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens.....	9
Occitanie : diversité des populations, activités, environnements... et santé ?	12
Perturbateurs endocriniens et malformations génitales du nouveau-né masculin.....	15
Environnement et fertilité féminine : la PMA sera-t-elle nécessaire pour toutes ?	17
Un risque pour la fonction de reproduction masculine ?	20
Précocité pubertaire chez la fille : une explosion en Languedoc-Roussillon ...	22
Les pesticides en agriculture : des pratiques agricoles à l'exposition humaine	23
Le Centre ARTEMIS, plateforme de prévention de la santé environnementale dédiée à la reproduction	26
Regard d'une association de patients sur l'environnement et l'infertilité	27
Santé et environnement : les attentes des citoyens	28
Présentation du PRSE 3.....	29
Questions aux intervenants	32
Table ronde sur la position des institutions.....	35
Clôture	40

Ouverture

Gérard BAPT

Président du Comité d'organisation

Daniel ROUGE

Adjoint au maire de Toulouse chargé des affaires sociales, de la solidarité et de la santé publique. Conseiller métropolitain en charge de l'économie de la santé sur le grand Toulouse

Michel BOUSSATON

Conseiller régional d'Occitanie, délégué à la santé

Jean-Jacques MIRASSOU

Conseiller départemental du canton de Toulouse 9

Éric ANDRIEU

Député européen et président de la commission spéciale sur la procédure d'autorisation des pesticides au parlement européen

Nathalie FERRAND-LEFRANC

Co-déléguée du RES Occitanie

Pr Charles SULTAN

Président du Comité scientifique

Gérard BAPT

Excuse le maire de l'Union et son adjointe aux affaires sociales.

Remercie la mairie de l'Union de son accueil et salue la présence de MM. Mirassou, Boussaton, Rougé et Andrieu.

Daniel ROUGE

Fait état de deux projets importants : le travail mené à l'Oncopole sur les eaux résiduelles des cliniques d'une part et le projet de charte « villes et territoires sans perturbateurs endocriniens » d'autre part. Ces deux projets contribuent à la sécurité sanitaire des administrés et à un meilleur avenir des enfants.

Se déclare intéressé, en tant que médecin, par la question des perturbateurs endocriniens, question encore insuffisamment prise au sérieux, car invisible.

Estime que toutes les collectivités doivent s'organiser pour prendre un maximum de précaution afin que le problème ne se développe pas davantage.

Note que le colloque contribuera à faire mieux connaître la question des perturbateurs endocriniens et à progresser pour mieux se prémunir du problème.

Michel BOUSSATON

Salue les participants au nom de Carole DELGA, Présidente de la Région, actuellement au Japon.

Rappelle que si la région n'est pas compétente en matière de santé, elle a néanmoins la possibilité d'organiser des concertations citoyennes. Celle de 2018 porte actuellement sur la qualité de l'alimentation. La région est par ailleurs compétente en matière économique. Or, l'économie a des conséquences environnementales. Aussi, la région est compétente en matière de santé par différents biais.

Remercie Gérard BAPT, agitateur d'idées dans le domaine, et se déclare honoré par la présence du Pr SULTAN.

Jean-Jacques MIRASSOU

Estime que les collectivités doivent jouer le rôle d'interface entre ceux qui représentent l'avant-garde scientifique et la population qui a tout intérêt à être éclairée sur le sujet des perturbateurs endocriniens. L'ancien Président du Conseil départemental, Pierre Izard, était pédiatre. Le nouveau Président, Georges Méric, est gériatre. Le Conseil départemental est en charge de la jeunesse (à travers la PMI) et aussi de ceux qui sont en fin de vie.

Indique que le Conseil départemental a lancé des offensives sur la qualité de l'eau et l'aménagement de zones biologiques ainsi que des alertes sur divers sujets.

Souligne l'importance du colloque d'un point de vue sociétal.

Gérard BAPT

Se félicite que deux députées de la Haute-Garonne aient voté pour l'amendement qui interdisait le glyphosate.

Éric ANDRIEU

Remercie le RES de l'invitation.

Se déclare intéressé au plus haut point par le sujet du colloque en tant que responsable du volet agricole pour le groupe social-démocrate au Parlement européen.

L'agriculture a été isolée de la société et érigée en secteur économique. Le lien entre l'agriculture et l'environnement a été oublié, de même que le lien entre l'agriculture et la santé. Certains parlementaires entendent recréer ce lien.

Les perturbateurs endocriniens ont des conséquences sur l'infertilité et la puberté et causent des cancers. Leurs impacts sur la santé humaine doivent donc nécessairement être interrogés.

En 30 ans, 80 % des insectes ont disparu en Europe et un tiers des oiseaux en France. Les pollinisateurs (dont les abeilles) disparaissent aussi en masse. Il n'est plus possible de mettre ces questions de côté.

La commission « pesticides » est née de la controverse sur le glyphosate. Les parlementaires devaient se prononcer sur le renouvellement de l'autorisation de la molécule, en se fondant sur des expertises scientifiques. Or, certaines agences (comme l'Agence européenne) révélaient que la molécule du glyphosate n'était pas potentiellement cancérigène, tandis que l'agence de l'OMS (CIRC) révélait que la particule était potentiellement cancérigène.

Un combat fut mené pour mettre en place la commission « pesticides » chargée d'évaluer et d'analyser l'ensemble du protocole de mise sur le marché des molécules. Le rapport doit être rendu en décembre 2018. Des auditions sont en cours pour publier un rapport à la hauteur des ambitions.

Le protocole de mise sur le marché fait état de failles indéniables. La différence de moyens accordés à la recherche publique et privée est par exemple considérable.

Monsanto est en train d'être racheté par Bayer. Trois grandes multinationales maîtrisent ainsi le monde du vivant (de la semence jusqu'au produit dans l'assiette) et concentrent les moyens de la recherche privée.

La recherche publique est, au contraire, atomisée. Il existe quatre agences au niveau européen : l'agence du médicament, l'agence de la santé et des aliments, l'agence de l'environnement et l'agence des produits chimiques. Ces quatre agences travaillent toutes, en théorie, autour de la santé humaine. Or, les modes opératoires de ces quatre agences ne sont pas identiques. Le besoin d'harmonisation est donc certain. Des agences nationales existent par ailleurs dans les États membres. Celles-ci présentent des moyens très disparates. Les industriels font en outre constamment appel aux mêmes agences. Il conviendra donc de créer une synergie entre les agences et les experts et de mutualiser les moyens.

Lorsqu'un industriel ou une multinationale obtient l'agrément de sa molécule, le marché mondial s'ouvre et l'industriel n'opère plus aucun financement de la recherche publique. Il semblerait juste que l'industriel soit redevable d'une taxe permettant d'alimenter le financement de la recherche publique.

Il existe par ailleurs une disparité entre le niveau européen et le niveau national. L'Europe analyse et autorise ou non une substance active ; elle n'intervient pas sur la formulation. Ainsi, tandis que l'autorisation du Roundup est de la compétence nationale, l'autorisation du glyphosate est de la compétence européenne. Il est incompréhensible qu'il existe deux niveaux de responsabilité et deux niveaux d'études. Il en va de même pour la différence constatée entre le niveau européen et le niveau mondial (OMS). Le protocole d'autorisation de mise sur le marché doit donc être rationalisé.

La prise illégale d'intérêts n'est enfin pas un élément mineur. L'agence européenne travaille avec des experts nationaux qui établissent des déclarations de conflits d'intérêts. Ces déclarations sont examinées par le personnel de l'agence européenne. Or, elles devraient l'être par une commission de magistrats impartiale et objective.

Des améliorations non négligeables du protocole d'autorisation de mise sur le marché des molécules existent. À la fin de l'année 2018, un panel d'actions devra être proposé par le Parlement à la Commission européenne pour améliorer le protocole existant.

Gérard BAPT

Salue la présence de Marie-Dominique Vezian, maire de Saint-Jean, et de ses adjoints aux finances et aux affaires sociales.

Rappelle que Saint-Jean est la première commune d'Europe à avoir interdit la commercialisation des biberons au bisphénol A, en juin 2009. En dépit de la demande inverse du Préfet, Gérard BAPT a maintenu son arrêté au titre que le maire est responsable de l'hygiène publique. Après un rapport de l'ANSES, la ministre a interdit les biberons au bisphénol A quelques mois plus tard. Et, en mars 2011, le commissaire européen à la santé a interdit, sur toute l'Union européenne, les biberons au bisphénol A.

Salue la présence des représentants d'associations de patients, parmi lesquels Madame L'HOIR, Présidente de l'association des malades de la thyroïde, Madame la Présidente de l'association Horage (Distilbène) et Madame José CAMBOU, représentante du FNE.

Nathalie FERRAND-LEFRANC

Est heureuse d'accueillir les participants de ce colloque qui ancre le Réseau Environnement Santé dans la région Occitanie.

La crise sanitaire n'est pas l'affaire des spécialistes, mais l'affaire de tous. Tout un chacun doit être capable de :

- comprendre l'urgence et la réalité des enjeux pour le monde et ses habitants,
- choisir son alimentation, ses produits d'hygiène et ses meubles,
- se former à la santé environnementale,
- voter pour des élus qui feront de la santé une priorité politique.

Les seules batailles perdues sont celles qui ne sont pas engagées.

Remercie l'équipe de l'organisation du colloque et salue la mémoire de Lydie, co-déléguée du RES en Languedoc-Roussillon et initiatrice du colloque, décédée il y a quelques mois.

Pr SULTAN

Souhaite communiquer trois messages.

Le premier est que les premières expressions cliniques des perturbateurs endocriniens constatées il y a 20 ans furent des malformations génitales et des troubles de la spermatogénèse. En 20 ans, l'expression clinique des perturbateurs endocriniens s'est élargie à l'ensemble des tissus et organes du corps humain. Les dernières publications font état d'hépatites à tissus gras en relation avec les perturbateurs endocriniens. Une communication de l'*American Oncology Society* du 4 juin rapporte en outre que le triclosan est capable de modifier le microbiote ; il serait l'un des facteurs responsables de l'explosion de cancers du côlon. Le monde est donc à l'aune d'un véritable scandale sanitaire.

Le deuxième est que les perturbateurs endocriniens sont partout. La revue *Science* rapportait, il y a un mois, que la concentration en composés organiques volatils est plus importante à l'intérieur des maisons qu'à l'extérieur.

Le troisième est que le mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens est ubiquitaire. Ils agissent sur l'hypophyse, le cœur, les dents, les gonades, les poumons, les reins et le cerveau. L'avenir des êtres humains est donc extrêmement mis en cause.

Rappelle que son équipe a démontré, il y a 10 ans, l'effet transgénérationnel du Distilbène. Si des mesures ne sont pas prises aujourd'hui, l'avenir des enfants et des générations futures sera obéré.

La pollution environnementale impose une réflexion éthique. La pollution de millions de foetus et, à travers eux, des millions d'enfants doit conduire les politiques à prendre des décisions urgentes. Durant les cinq années à venir, cinq millions de nouveau-nés seront contaminés au glyphosate en France. L'urgence d'agir est réelle.

Remercie le RES et espère que le colloque suscitera sinon des décisions, du moins une prise de conscience plus aigüe.

Les perturbateurs endocriniens, fil conducteur des enjeux de la santé environnementale

André CICOLELLA

Président du Réseau Environnement Santé

Observe que la Charte des villes et territoires sans perturbateurs endocriniens laisse la possibilité aux collectivités locales de s'engager dans la santé environnementale. L'affaire des biberons au bisphénol A a montré qu'il était possible d'agir. L'interdiction du bisphénol A dans les contenants alimentaires a obtenu un vote unanime de l'Assemblée nationale et du Sénat. La prise de conscience est donc réelle.

Rappelle que Rachel Carson a mis en cause, en 1962, dans *Le Printemps silencieux*, les pesticides organochlorés dans la disparition des espèces. Theo Colborn, dans *Our stolen Future*, publié en 1966, a, quant à elle, mis en évidence la perturbation endocrinienne comme mécanisme d'action de ces polluants.

De la réunion de Wingspread organisée par Theo Colborn en 1991 sera issue une déclaration toujours d'actualité : « *De nombreux composés libérés dans l'environnement par les activités humaines sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l'homme. Les conséquences de tels dérèglements peuvent être graves, en raison du rôle de premier plan que les hormones jouent dans le développement de l'organisme* ».

Si l'accent sur les effets des perturbateurs endocriniens est d'abord mis sur les hormones sexuelles, il sera mis, à la fin des années 1990, sur les hormones thyroïdiennes puis, dans les années 2000, sur les hormones qui contrôlent le métabolisme.

Le RES a été créé en mars 2009 pour mettre la santé environnementale au cœur des politiques publiques et permettre d'agir sur les causes des maladies. La méthode du RES consiste à inscrire dans le débat public des données scientifiques validées, à travers divers colloques (colloque au Parlement sur les perturbateurs endocriniens, colloque au Muséum d'histoire naturelle sur les perturbateurs endocriniens et la biodiversité, colloque sur le lien entre les perturbateurs endocriniens, l'obésité et le diabète, colloque sur l'environnement et les pathologies neuro-développementales et colloque sur les perturbateurs endocriniens et l'eau en mars 2018). Ce dernier colloque a souligné la nécessité de revoir les normes en matière d'eau, complètement obsolètes au regard des spécificités des perturbateurs endocriniens.

L'infertilité touche aujourd'hui un couple sur cinq, contre un couple sur sept en 1991. La PMA progresse donc. La baisse de la qualité du sperme est particulièrement criante en Occitanie et il était donc important d'organiser ce colloque dans la Région.

Deux méta-analyses ont été menées en juillet et novembre 2017. Celles-ci constatent une diminution spectaculaire de la concentration du sperme partout dans le monde.

Le rapport de l'*Endocrine Society* met en évidence la responsabilité des perturbateurs endocriniens dans l'obésité, le diabète, l'infertilité et les cancers hormono-dépendants ainsi que leurs effets thyroïdiens, neurodéveloppementaux et neuroendocriniens. Les principaux perturbateurs endocriniens sont : le bisphénol A, les phtalates, les pesticides, les polluants organiques persistants, tels que le PCB, les polybromés et les dioxines. La période de la grossesse est la période critique.

Les effets transgénérationnels du bisphénol A sur la baisse de la qualité du sperme et la baisse de la fertilité ont été établis sur trois générations.

Les phtalates sont la cause de micropénis, de malformations génitales et de la féminisation des mâles.

Les perturbateurs endocriniens agissent par ailleurs sur la reproduction féminine (cycle reproductif, pathologies induisant l'infertilité telles que le syndrome des ovaires polykystiques, l'endométriase et les fibromes). Les perturbateurs endocriniens agissent à tous les stades de la fonction ovarienne.

Le constat est clair : le problème est majeur et il est donc temps d'agir. L'interdiction des biberons au bisphénol A en mars 2010 a été élargie au niveau européen en novembre 2010. Une protection du fœtus a ensuite été demandée aux parlementaires et a abouti à l'interdiction du bisphénol A dans les contenants alimentaires. La France est, pour l'heure, le seul État à avoir pris cette décision.

Une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens a été lancée en avril 2014. Son but est de réduire l'exposition de la population. Cette stratégie a été intégrée au Plan national sur la santé et l'environnement.

Grâce à un amendement déposé par Gérard BAPT, l'exposome a été reconnu. Il vise toute exposition à laquelle un individu est soumis, de la conception jusqu'à la mort. Il doit fonder toute politique de prévention.

Les candidats à la présidentielle ont été interpellés par le Réseau Santé Environnement sur les perturbateurs endocriniens au travers du message « *Aucun bébé ne doit naître pré-pollué* ». Un consensus a été obtenu. Benoît Hamon, Jean-Luc Mélenchon puis Emmanuel Macron et François Fillon ont annoncé leur intention d'interdire les perturbateurs endocriniens. Emmanuel Macron avait annoncé son souhait d'ériger la santé environnementale comme une priorité du quinquennat. Le RES attend encore une politique construite en la matière.

La mobilisation commence toutefois à porter ses fruits. Ainsi, le rapport des inspections générales sur le bilan de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, paru en février 2018, indique que la stratégie est pertinente et opportune, qu'elle a permis de faire émerger la question des perturbateurs endocriniens et qu'elle a donné des résultats positifs qui restent le plus souvent à amplifier. Les inspections générales soulèvent notamment la question du financement des actions.

La deuxième phase de la stratégie nationale est en discussion. Cette stratégie pourrait comporter six axes, dont un relatif à la gestion des risques et un relatif à la formation, la sensibilisation et l'information.

Pour mobiliser la société, le Réseau Environnement Santé (RES) propose une campagne « villes et territoire sans perturbateurs endocriniens », dont le slogan est « Je peux choisir, je peux agir ! ». Un discours anxigène sur les perturbateurs endocriniens ne sert à rien. L'exemple du bisphénol A a néanmoins montré qu'il était possible d'agir et d'obtenir rapidement des résultats.

Le RES a organisé une rencontre européenne le 10 octobre 2017 à Paris sur le thème des villes et territoires sans perturbateurs endocriniens. À l'issue de cette rencontre, et à l'instar de la charte votée à Madrid, une charte d'engagement en cinq points a été adoptée. Cette charte prévoit :

- l'interdiction de l'usage des phytosanitaires et des biocides,
- la réduction de l'exposition aux perturbateurs endocriniens dans l'alimentation,
- la promotion de l'information,
- l'édiction de critères d'éco-responsabilité,

- l'information annuelle des citoyens sur l'avancement des engagements pris.

Le Cœur d'Ostrevent (Douaisis Est) est la première communauté de communes à avoir signé la charte. Depuis, la charte a notamment été signée par Paris, Strasbourg, Grande-Synthe, La Rochelle, Saint-Dié, Tulle, Abbeville, Biarritz et Douai.

Le pouvoir des collectivités locales est réel s'agissant des critères d'éco-conditionnalité. Paris a déjà mis en œuvre ces critères et interdit les alkylphénols (principaux polluants présents dans l'eau) dans les produits de nettoyage. Cette interdiction affectera positivement la santé des agents d'entretien, mais aussi de l'écosystème et à terme, de tout un chacun.

Une deuxième rencontre européenne sera organisée le 21 septembre 2018 à Paris sur le thème « De l'appel de Wingspread à l'appel de Paris ». Le Conseil municipal de Paris a en effet signé la charte des villes et territoires sans perturbateurs endocriniens à l'unanimité. Les autres villes engagées en ce sens en Europe sont Stockholm et le réseau des villes de la Baltique, mais aussi Madrid, Barcelone, Séville et Cadix.

La fédération internationale de gynécologues obstétriciens a appelé, en octobre 2015, les médecins, sages-femmes et autres professionnels de la santé reproductive à plaider pour des politiques de prévention des expositions aux produits chimiques toxiques. Cette fédération regroupe 125 associations nationales.

La mobilisation porte également ses fruits sur le terrain. Limoges lance ainsi une campagne de crèches sans perturbateurs endocriniens. Des maternités (à Guéret notamment) et des cliniques s'engagent contre les perturbateurs endocriniens. La clinique Pasteur de Toulouse a été la première de France à prendre un tel engagement.

Le RES propose par ailleurs une campagne « zéro phtalate ». Les phtalates sont présents partout et causent des maladies métaboliques, affectent la reproduction féminine et la reproduction masculine, causent des cancers du sein, entraînent des effets thyroïdiens et des troubles du comportement. Une récente enquête menée par Santé Publique France montre que la contamination aux phtalates touche tout le monde.

L'action sur les perturbateurs endocriniens se rattache à l'enjeu plus large de l'épidémie mondiale des maladies chroniques. L'OMS soulignait il y a dix ans déjà que l'épidémie mondiale de maladies chroniques a été largement ignorée ou sous-estimée par rapport à d'autres problèmes de santé.

L'Assemblée générale des Nations Unies s'est prononcée, dès septembre 2011, sur le sujet en déclarant que : « *Les maladies non transmissibles représentent à l'échelle mondiale l'un des principaux défis pour le développement au XXIème siècle.* » Ce thème sera de nouveau à l'ordre du jour de l'Assemblée Générale des Nations unies de septembre 2018. L'objectif, fixé par l'OMS et déjà inscrit dans les travaux préparatoires de cette Assemblée générale, est de réduire de 30 % la mortalité prématurée et d'arrêter la progression de l'obésité et du diabète. La lutte contre l'infertilité n'est pas explicite, mais elle se rattache à la lutte contre les maladies non transmissibles.

La situation actuelle rappelle celle rencontrée à la fin du 19ème siècle lorsque la population était confrontée aux grandes maladies infectieuses (choléra, tuberculose, typhus...) et que des actions sur l'environnement avaient été menées. La même démarche ambitieuse d'actions sur l'environnement doit être menée pour la bataille contre les maladies non infectieuses (dont l'infertilité).

Les apports de la surveillance spatiale et temporelle de certains indicateurs de santé reproductive en France, dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens

Joëlle LE MOAL

Santé Publique France (par vidéo)

Présente les éléments de contexte.

Premièrement, l'exposition de l'environnement aux perturbateurs endocriniens est ubiquitaire ; les substances sont retrouvées dans tous les milieux (eau, sol, air). S'agissant de l'exposition humaine, toutes les voies d'exposition sont concernées (respiratoire, alimentaire et cutanée). Les perturbateurs endocriniens sont mesurés dans la plupart des matrices biologiques. Enfin, les perturbateurs endocriniens soulèvent des préoccupations de santé publique : le poids de la preuve évolue régulièrement entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et les effets sur la santé. L'augmentation de l'incidence de certaines pathologies chroniques (troubles de la fertilité, cancers des testicules et du pancréas et le diabète) est mal expliquée. Enfin, la communauté scientifique et la société civile sont fortement préoccupées par les perturbateurs endocriniens.

Santé Publique France joue donc son rôle en mettant en place une démarche de surveillance et d'analyse d'indicateurs sanitaires en lien avéré ou suspecté avec les perturbateurs endocriniens.

Deuxièmement, depuis les années 1990, la baisse de la qualité du sperme et des niveaux de testostérone chez les hommes, l'augmentation avérée de l'incidence du cancer des testicules dans les pays développés et la possible augmentation de certaines malformations génitales masculines (cryptorchidies et hypospadias) posent question.

Ces affections sont des composantes du syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS en anglais). Ce syndrome a été proposé par un Danois (Skakkebaek) en 2001. Ces troubles seraient liés à un mauvais développement des organes génitaux masculins. L'hypothèse causale est l'exposition aux perturbateurs endocriniens durant la période fœtale ou périnatale.

Il existe une hypothèse en miroir de dysgénésie ovarienne chez les filles.

Ces deux syndromes sont cohérents avec l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD en anglais) selon laquelle des expositions aux périodes précoces du développement peuvent avoir des effets chez l'adulte et provoquer des maladies.

La santé reproductive vise les processus, fonctions et systèmes reproductifs à toutes les étapes de la vie. Elle inclut des pathologies, des caractéristiques biologiques, des processus de développement et des effets intergénérationnels reproductifs (par l'atteinte possible des gamètes via des mécanismes peut-être épigénétiques).

Les objectifs de la surveillance réalisée par Santé Publique France sont de :

- décrire et quantifier les variations spatiotemporelles au niveau national,
- confronter les résultats aux hypothèses étiologiques existantes,

- appuyer scientifiquement les politiques publiques (estimation de l'impact sanitaire et des coûts, ciblage des populations, anticipation de la prise en charge sanitaire),
- aider, dans le futur, à l'évaluation des mesures de prévention.

Si les pathologies ne sont pas surveillées dès aujourd'hui, il sera impossible de déterminer, dans dix ou vingt ans, si les mesures de prévention ont été efficaces.

Ces objectifs sont inscrits dans la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, dans le Plan national santé environnement (PNSE 3) et font également l'objet de recommandations de la part de l'OMS.

23 indicateurs potentiels de santé reproductive ont été sélectionnés, dans le cadre d'une collaboration internationale, selon le poids de la preuve de leur lien avec les perturbateurs endocriniens. Deux revues de revues ont été utilisées. La première, de l'OMS, utilise des données biologiques, expérimentales et épidémiologiques dans la faune sauvage. La seconde est centrée sur le mécanisme d'action.

La sélection des indicateurs de santé reproductive a fait l'objet d'une publication en 2016 et vise :

- les cancers du sein et de la prostate,
- le sex-ratio à la naissance,
- l'endométriose et les fibromes utérins,
- les indicateurs TDS,
- la puberté précoce,
- les niveaux des hormones sexuelles.

La qualité du sperme a été suivie *via* le registre FIVNAT en sélectionnant les premières tentatives de FIV pour les hommes partenaires de femmes infertiles (deux trompes bouchées ou absentes) pour éviter les *a priori* sur la fertilité des hommes.

L'indicateur se base ainsi sur 26 609 hommes, avec 2 spermogrammes distincts par homme. Ont été étudiées la concentration, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes. Des analyses temporelles et spatiotemporelles ont été menées.

Les syndromes de dysgénésie testiculaire ont été suivis grâce aux données hospitalières (cas opérés). Les cas incidents ont été définis comme les premiers séjours hospitaliers pour chaque pathologie. Des modélisations temporelles et spatiales ont été réalisées à l'échelle départementale. Quatre modèles spatiaux prédictifs ont été testés.

La qualité du sperme suivie entre 1989 et 2005 montre une baisse de la concentration spermatique de 1,9 % par an (soit 32 % sur la période étudiée). S'agissant des tendances spatiotemporelles, la concentration et la qualité morphologique des spermatozoïdes ont diminué dans pratiquement toutes les régions. Deux régions du Sud-Ouest présentent des détériorations plus marquées. La région Midi-Pyrénées présente des valeurs inférieures à celles de toutes les autres régions durant toute la période.

S'agissant des cancers des testicules, le taux d'incidence a augmenté, entre 1998 et 2014, de 1,53 % par an. Ces résultats sont très cohérents avec ceux de la littérature internationale. Les tendances géographiques montrent une hétérogénéité entre les régions. Les incidences sont plus élevées dans le grand Ouest et le Grand Est et beaucoup plus faibles en régions ultramarines.

Le taux d'incidence des cryptorchidies, entre 2002 et 2014, a augmenté de 2,64 % par an (7 000 nouveaux cas par an). La région Ile-de-France n'est pas en surincidence tandis que les régions ultramarines connaissent des taux d'incidence faibles.

Le taux d'incidence des hypospadias est stable entre 2002 2014 avec 3 000 nouveaux cas par an, plutôt dans le Sud et le Sud-Est. L'incidence est faible dans les régions ultramarines.

L'analyse combinée de ces quatre indicateurs montre une hétérogénéité entre les régions sans convergence, sauf pour les régions ultramarines où les taux d'incidence sont faibles. Le gradient Ouest/Est n'apparaît pas.

Les tendances temporelles sont convergentes et montrent une altération de la santé reproductive masculine depuis les années 1990 (et possiblement depuis les années 1970 pour la qualité du sperme). Ces tendances sont cohérentes avec les données internationales.

Une récente méta-analyse publiée en 2017 a confirmé la baisse de la qualité du sperme dans les pays développés.

L'analyse combinée des indicateurs TDS paraîtra dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire.

L'altération de la santé reproductive masculine peut s'expliquer par des changements ayant touché la population générale, dont l'exposition croissante et ubiquitaire depuis les années 50 aux perturbateurs endocriniens, les évolutions des modes de vie (l'augmentation du tabagisme chez les mères, les facteurs nutritionnels et/ou métaboliques chez les parents, le stress, la chaleur et le sommeil et des facteurs non encore identifiés).

S'agissant de la puberté précoce pathologique (apparition d'un ou plusieurs signes de la puberté avant 8 ans chez la fille ou 9 ans chez le garçon), elle ne doit pas être confondue avec la puberté avancée. Des causes connues de la puberté précoce sont les lésions du système nerveux central, les tumeurs ovariennes, la génétique, le surpoids et l'adoption internationale.

La plupart des pubertés précoces sont d'origine cérébrale (dites centrales idiopathiques) sans cause identifiée. Elles bénéficient d'un traitement spécifique : les agonistes GnRH.

Le rôle de l'exposition aux perturbateurs endocriniens (polybromés, cosmétiques ou soins des cheveux avec œstrogènes) est plausible chez la fille.

Un indicateur a été construit à partir des données de l'assurance maladie sur les premiers remboursements d'agonistes GnRH entre 2011 et 2013. Il a été postulé qu'il se passait un an entre les débuts des signes de puberté précoce et le remboursement. Ont été exclues les pubertés précoces liées à des lésions cérébrales connues.

Quatre modèles spatiaux prédictifs ont été testés. Des entretiens semi-directifs ont été conduits avec des équipes hospitalières dans cinq régions contrastées en termes d'incidence pour aider à l'interprétation des résultats. Chez les filles, 3519 cas ont été identifiés en 3 ans (soit 1173 cas par an) et une incidence de 2,68 % a été mesurée. Chez les garçons, les cas et le taux d'incidence sont dix fois moindres.

Il apparaît que les régions les plus touchées par la puberté précoce chez les filles sont la région autour de Toulouse et la région autour de Lyon. Il en va de même pour les garçons. La modélisation spatiale montre donc une hétérogénéité marquée et structurée pour les deux sexes.

Les entretiens cliniques ont montré des résultats les plus robustes chez les filles avant 7 ans et chez les garçons. Pour les filles de plus de 8 ans, un rôle possible des pratiques locales a été identifié.

Ces résultats ont été publiés en 2018.

Présente les forces et les limites de la démarche.

S'agissant des forces, les indicateurs sont suivis sur l'ensemble du territoire. Le grand nombre de données permettent des analyses statistiques poussées sur des maladies rares et pédiatriques. Les données sont pérennes et peu coûteuses. Les données sont

objectives. Il est par ailleurs possible de les localiser finement. Des comparaisons et un suivi dans le temps et l'espace sont donc possibles.

S'agissant des limites, le suivi porte sur des indicateurs sanitaires et non sur des cas certifiés par un examen. Le nombre de cas réels est donc sous-estimé. Les variations de prise en charge des pathologies peuvent par ailleurs biaiser l'interprétation des données. Les cas sont localisés au moment de la prise en charge et n'informent pas sur les lieux de vie antérieurs. Enfin, il n'est pas possible d'interroger les cas sur les facteurs de risques individuels.

À court terme, des analyses descriptives plus poussées des indicateurs seront réalisées au niveau cantonal ou communal. La détection d'agrégats *a priori* sera étudiée.

Pour la puberté précoce, les données seront exploitées sur une période plus longue et les régions ultramarines feront l'objet d'une étude. .

Une approche à visée étiologique sera par ailleurs développée, en construisant des indicateurs géographiques d'exposition environnementale (tel qu'un indicateur de proximité aux cultures). Des études de type écologique nationales seront également développées pour étudier le lien entre indicateurs sanitaires et indicateurs d'exposition. Il sera ainsi possible de savoir si l'hétérogénéité géographique s'explique en partie par les expositions environnementales.

Espère, à moyen terme, pouvoir mener des évaluations quantitatives d'impact sanitaire à partir de ces données pour estimer le fardeau sanitaire, les coûts et établir des scénarios de réduction des risques. Des partenariats avec la recherche auront tout l'intérêt.

D'autres indicateurs de santé reproductive (le sex-ratio à la naissance, l'endométriase et les fibromes) et d'autres fonctions endocriniennes (hyper et hypothyroïdie de l'enfant, diabète de l'enfant et troubles neuro-développementaux) seront étudiés.

En conclusion, les travaux menés ont un fort intérêt pour la santé publique et un fort potentiel de développement. La région Occitanie est pointée pour certains indicateurs (qualité du sperme et puberté précoce notamment), mais pas par tous.

Remercie l'équipe de santé Publique France, l'équipe FIVNAT, l'équipe de l'hôpital Robert Debré et l'université Paris 7, le réseau HURGENT et les organisateurs du colloque

Nathalie FERRAND-LEFRANC

Indique que les travaux de Joëlle LE MOAL ont été le point de départ de la réflexion de ce colloque.

Souligne le besoin urgent d'un budget public pour la recherche. Sans études, il sera impossible d'obtenir des preuves.

Occitanie : diversité des populations, activités, environnements... et santé ?

Dr Sylvie CASSADOU
ORS

Indique que sa présentation vise à retracer les disparités environnementales au sein de la région Occitanie et rappelle que l'ORS de Midi-Pyrénées est en cours de fusion avec celui de Languedoc-Roussillon.

L'ORS a pour mission d'observer et de mettre à disposition des informations régionales pour contribuer à la mise en œuvre de politiques adaptées aux besoins des territoires.

Concernant l'environnement et la santé, l'ORS a, en 2016, réalisé un état des lieux des caractéristiques régionales de l'environnement potentiellement liées à la santé. En 2017, l'ORS a mené un diagnostic régional de l'environnement de travail et la santé au travail (dans le cadre du Plan régional santé travail). De même, l'ORS a établi les différents profils environnementaux des territoires occitans en 2017.

À court terme, les projets de l'ORS concernent le projet Expophyto (Plan Ecophyto - Draaf), le projet Inaptitudes (Direccte) et un baromètre santé environnement pour mieux connaître les opinions et les comportements de la population occitane (PRSE-ARS) et une enquête sur les besoins en santé environnementale des collectivités (PRSE-DREAL).

Les disparités en Occitanie sont très importantes. D'un point de vue géographique, la région compte des zones de montagne (45 % du territoire), de plaine et de littoral. Trois des cinq climats français sont en Occitanie : montagnard, océanique dégradé, méditerranéen. La durée moyenne annuelle d'insolation (les UV étant potentiellement facteur de risque) varie par ailleurs de 1950 heures à 2400 heures entre le Nord-Ouest de la Région et le littoral Sud-Est.

S'agissant de la diversité des populations, la région connaît une croissance démographique importante, essentiellement liée à l'immigration régionale. L'excédent migratoire régional est le plus élevé des 13 régions françaises, tant pour les 64 ans et plus que pour les moins de 20 ans.

La densité de la population est également très variable. Elle peut être de 1 à 43 habitants au km² dans certaines zones et de 670 à près de 5000 habitants au km² dans d'autres. La moyenne est en France de 104 habitants au km².

Les apports migratoires (notamment d'Espagne) ont été nombreux dans la Région.

S'agissant des populations vulnérables, les moins de 15 ans sont regroupés près des centres urbains et sur le littoral. Ils sont beaucoup moins nombreux dans les zones montagneuses et l'Ouest.

De même, alors que la région Occitanie enregistre le 4^{ème} PIB des régions françaises, elle connaît un très fort taux de chômage et de fortes inégalités de revenus. Ainsi, la pauvreté touche 21 à 24 % de la population de l'ancienne région du Languedoc-Roussillon.

Les disparités sont également visibles au sein de la région à travers la composition des familles et le nombre de familles monoparentales féminines (absence du père au quotidien).

Selon les endroits de la région, les enfants adoptés en 2014 en Occitanie étaient de 0 à 14 pour 100 000 (contre 5 pour 100 000 au niveau national).

S'agissant de la surcharge pondérale, 9,6 % des enfants de Midi-Pyrénées sont en surpoids, contre 11,9 % au niveau national. Le secteur de Montauban connaît un pourcentage supérieur à la moyenne régionale.

La diversité des activités économiques est réelle dans la région. L'industrie pharmaceutique est présente à Toulouse et dans le secteur de Bagnols-sur-Cèze. L'industrie chimique forme un croissant, différent de celui de l'industrie du textile et du cuir, lui-même différent du croissant de l'industrie métallurgique. Certaines activités se superposent.

Il est possible de comparer ces croissants d'activités aux cartes de l'hébergement, de la restauration et de production.

S'agissant du domaine de l'agriculture, la région se découpe en plusieurs secteurs : les vignes sur le littoral méditerranéen, les vaches laitières du Nord-Est jusqu'aux Pyrénées et les céréales et les oléoprotéagineux en plaine. Différents produits phytosanitaires sont utilisés pour ces différentes pratiques agricoles et l'exposition aux perturbateurs endocriniens est donc diverse et variée.

Le poids de l'activité agricole dans la région est important puisqu'elle est la deuxième région de France après la Nouvelle Aquitaine.

Enfin, s'agissant des transports routiers, les trajets domicile-travail représentent un tiers des émissions de CO₂ et 58 % des actifs occupés sont des navetteurs.

Le trafic des poids lourds a quant à lui augmenté de 2 à 8 % en 2016. 13 700 véhicules transitent ainsi chaque jour par le péage de Gallargues-Lunel, 9 800 par le péage de Perthus. Les troisième et quatrième plus gros échangeurs de la région sont enfin les péages de Toulouse Nord et Toulouse Sud.

Grâce à une demande et un financement de l'ARS Occitanie dans le cadre du PRSE, l'ORS s'est penché sur la qualité de l'environnement en Occitanie et a créé six profils environnementaux intégrés. Ont été utilisés :

- trois indicateurs pour l'air (ozone, émissions de PM_{2,5} et de Nox),
- trois indicateurs pour l'eau (bactériologie, nitrates et pesticides),
- deux indicateurs pour le sol (anciens sites industriels et résidus d'éléments traces métalliques),
- deux indicateurs pour l'habitat (parc potentiellement indigne et parc ancien)

Un indicateur du niveau socio-économique a été appliqué à ces six profils.

Le profil le plus répandu est celui des zones urbaines : il concerne 43 % de la population et 34 % de la population défavorisée. Ce profil connaît une mauvaise qualité de l'air, une bonne qualité de l'eau, une faible part de l'habitat indigne et la présence de nombreux sites industriels ou d'activités de service.

Les zones du littoral concernent 16 % de la population, mais 21 % de la population défavorisée. Ce profil présente une exposition à l'ozone et aux éléments transmétalliques, un habitat récent et une très bonne qualité de l'eau.

Le profil des zones de montagnes (de la Lozère jusqu'aux Pyrénées) ne touche que 2 % de la population, mais 17 % de la population défavorisée. Ce profil présente une qualité bactériologique de l'eau insuffisante, une part de l'habitat indigne élevée, une très bonne qualité de l'air et une exposition aux éléments transmétalliques.

Cette typologie vise à aider à la prise de décision dans le domaine environnemental. Certains indicateurs ne correspondent pas à des mesures de facteurs d'exposition. Par exemple, même en présence de sites industriels ou d'activités de service, il n'est pas possible de préjuger d'une pollution effective des sols. Il manque en outre des indicateurs par manque de données (les pesticides dans l'air, le bruit, les rayonnements UV, le radon...).

La région se situe, en termes d'espérance de vie, au quatrième rang des régions françaises. Néanmoins les écarts entre départements sont de 2,8 ans pour les hommes et de 1,5 an pour les femmes.

La mortalité régionale est en diminution s'agissant du cancer du sein et la prostate. La région est en sous-mortalité par rapport à la moyenne française pour le cancer de la prostate.

S'agissant des autres cancers hormonodépendants, les cancers des testicules, des ovaires et de la thyroïde ont augmenté ces dix dernières années.

Enfin, l'indice de fécondité a augmenté entre 1995 et 2015. Les départements ayant les indices les plus faibles en 2015 sont toutefois ceux de Midi-Pyrénées.

En conclusion, les hypothèses explicatives des troubles de la fertilité observés dans la région sont multiples. Il est probable, comme dans la plupart des pathologies non infectieuses, que les déterminants soient réellement multiples et, potentiellement, se combinent pour favoriser ces troubles.

La connaissance précise des environnements et modes de vie peut aider à la formulation d'hypothèses explicatives multifactorielles. Parallèlement aux activités de recherche, cette connaissance peut aider également à confirmer ou infirmer ces hypothèses.

Nathalie FERRAND-LEFRANC

Observe que trop souvent l'infertilité est réduite à un problème médical. La présentation du Dr CADASSOU prouve qu'il n'en est rien.

Perturbateurs endocriniens et malformations génitales du nouveau-né masculin

Pr Charles SULTAN

Unité d'endocrinologie pédiatrique, CHU et Université de Montpellier

Présente son expérience d'une vingtaine d'années dans le domaine des perturbateurs endocriniens et des malformations génitales masculines au nom de l'équipe suivante : Dr Laura GASPARI, Nicolas KALFA, Marie-Odile GOBILLARD, Françoise PARIS et Charles SULTAN.

Rappelle qu'il existe trois types de malformations génitales masculines.

- La cryptorchidie est l'absence de migration du testicule dans le scrotum.
- Le micropénis est une petite verge, dont la longueur est à moins de deux déviations standard des références françaises.
- L'hypospadias est une fermeture partielle de bourrelets génitaux qui conduit le petit garçon à uriner par la base de la verge.

Ces trois malformations ont pour dénominateur commun une insuffisance de masculinisation pendant la vie fœtale. Cette insuffisance peut relever d'une anomalie génétique du testicule fœtal, d'une altération de la synthèse d'hormones mâles ou de l'environnement.

Les malformations génitales du petit garçon ont été à l'origine de trois concepts.

- 1) Le concept de perturbateurs endocriniens a émergé grâce aux malformations génitales du petit garçon.
 - 2) Ces dernières ont mis en évidence l'origine fœtale d'une pathologie adulte.
 - 3) Enfin, à partir des observations conduites sur les malformations génitales, les mécanismes transgénérationnels de l'impact des perturbateurs endocriniens, ainsi que le rôle de l'épigénétique, ont pu être démontrés.
- 1) Le concept de perturbateurs endocriniens relève premièrement de l'observation de la dévirilisation de la faune sauvage. Toute la faune sauvage est concernée : de la

grenouille à l'ours blanc, en passant par les manchots qui présentent désormais eux aussi des micropénis.

La prévalence des malformations génitales chez le garçon a augmenté. La prévalence de l'hypospadias a été multipliée par trois et celle de la cryptorchidie par deux, parallèlement à l'augmentation de la prévalence du cancer du testicule et de la réduction de la spermatogénèse.

Le concept de perturbateurs endocriniens s'est inscrit sur le modèle des enfants Distilbène (xenoestrogène prescrit à des milliers de femmes enceintes). Chez les enfants Distilbène, la prévalence de l'hypospadias est 100 fois supérieure à la normale.

Enfin, l'émergence du concept de perturbateurs endocriniens a été permise par les données expérimentales. Il y a près de 20 ans, l'équipe avait montré le rôle antiandrogène de certains perturbateurs endocriniens (dont le bisphénol A).

2) L'origine fœtale de pathologie adulte est un bouleversement médical. Il est de plus en plus admis qu'une pathologie trouve son origine dans une agression environnementale du fœtus. Les perturbateurs endocriniens altèrent le testicule fœtal (en altérant l'activité des cellules de Sertoli). Ces altérations s'exprimeront quinze ans plus tard par une réduction de la spermatogénèse. Les malformations et les troubles de la spermatogénèse constituent le syndrome de dysgénésie testiculaire acquis (qui fait le lit du cancer du testicule).

3) Les perturbateurs endocriniens sont à l'origine d'une transmission transgénérationnelle, initialement développée par M. SKINNER. En traitant des rates gestantes, il a constaté des malformations génitales chez les petits rats sur cinq générations.

Cette transmission transgénérationnelle a par ailleurs été démontrée chez les petits-enfants Distilbène : ils présentent une prévalence de l'hypospadias 10 à 40 fois supérieure à la normale.

Les malformations génitales sont donc une alerte sur le risque transgénérationnel.

Présente les données cliniques de trois études conduites à Montpellier.

1) En Languedoc-Roussillon, à travers un contrat européen, il a été montré qu'un enfant dont les parents sont soumis à une pollution environnementale professionnelle a 444 fois plus de risques de présenter une malformation génitale qu'un enfant qui vit dans un environnement préservé.

De même, sur une série de nouveau-nés porteurs d'une malformation génitale, il a été montré que 28 nouveau-nés présentaient une malformation sans cause, dont 11 avaient des antécédents d'atteinte environnementale pendant la vie fœtale.

2) Au Brésil, dans le Nordeste (région agricole et très pauvre), l'utilisation du DDT conduit à l'observation du taux de micropénis le plus élevé au monde. L'implication de la pollution environnementale de l'occupation et de l'habitation est indéniable.

3) Dans le Grand Sud de France, une étude prospective à travers un PHRC a été réalisée il y a quelques années sur la prévalence de l'hypospadias. Ont participé à l'étude les CHU de Montpellier, Nîmes, Marseille et Nice.

Tous les nouveaux nés de ces CHU ont été investigués pendant trois ans. Cette étude cas-témoin a été assortie d'une étude biologique et de génétique moléculaire. Elle a été publiée dans une revue dont le facteur d'impact est de 16,3. Il s'agit du travail épidémiologique sur les perturbateurs endocriniens ayant le plus grand facteur d'impact au monde.

Sur les 300 hypospadias comptabilisés, 40 % s'inscrivent dans le cas d'une grossesse exposée. Les facteurs professionnels de risque identifiés visent la coiffure, le ménage, les laboratoires, l'esthétique, l'industrie et l'agriculture.

Les incinérateurs sont un paramètre à prendre en compte, car ils sont des pourvoyeurs importants de la pollution environnementale. L'incidence de malformations de pathologies est beaucoup plus élevée dans les périmètres d'incinérateurs. Une famille qui vit à moins de 3 kilomètres d'un incinérateur ou d'une décharge a deux fois plus de risque de présenter une malformation de type hypospadias.

Le risque de développer un hypospadias est de 10,9 % lorsque l'enfant cumule une pollution environnementale et une pollution professionnelle des parents.

En conclusion, une réflexion éthique doit être menée sur la pollution de l'enfant et du nourrisson, alors que l'OMS a défini une politique de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures.

Une éthique environnementale existe. Selon Hans JONAS, « *détruire l'environnement de façon sournoise, mais irréversible constitue un crime à l'encontre des générations à venir* ». Tous les êtres humains doivent s'associer à cette réflexion éthique.

Un rapport de l'ONU a énoncé le droit des enfants à être protégé des toxiques chimiques. La protection fœtale est essentielle. Tout se met en place durant cette période. Le principe de l'intérêt supérieur de l'enfant nécessite une observation rigoureuse de la protection du fœtus. Un cadre protecteur du fœtus doit donc être défini.

Nathalie FERRAND-LEFRANC

Observe que la médecine prédictive par analyse du génome est fortement remise en cause par l'épigénétique (expression de certains gènes liée à l'environnement).

Environnement et fertilité féminine : la PMA sera-t-elle nécessaire pour toutes ?

Roger LEANDRI

Médecine de la reproduction, CHU de Toulouse, Paule de Viguier

Remercie les organisateurs de l'invitation au colloque.

Observe qu'il existe globalement plus de publications sur les troubles de la fertilité masculine que sur l'infertilité féminine.

Rappelle que la fertilité vise la capacité à avoir des enfants. La fertilité féminine est un concept, plus qu'une réalité. Elle nécessite un ovaire capable de produire des ovocytes et des trompes capables d'accueillir l'ovule et les spermatozoïdes et de transporter l'embryon vers l'utérus. L'embryon doit pouvoir s'implanter dans l'utérus. Le placenta assure ensuite que le développement de l'embryon puis du fœtus se déroule correctement.

L'embryon lui-même doit être fonctionnel. Sa qualité (qui dépend de la qualité des gamètes) a un impact sur l'ensemble du développement de l'embryon.

Certaines données ne sont pas accessibles en population générale. Il convient donc de prendre les données de couples accessibles dans le cadre de la PMA.

Les ovaires jouent deux fonctions : produire des ovocytes (400 au total) et produire des hormones (utiles aux seins, trompes, utérus, os, peau et vaisseaux).

Les fonctions ovariennes démarrent à la puberté (cycles menstruels ovariens). Avant d'être ovulé, un ovocyte a évolué très longtemps (durant plusieurs dizaines d'années). La formation des ovocytes s'opère dans l'ovaire fœtal. Ces ovocytes vont s'entourer de cellules pour former une structure, appelée follicule. Le follicule primordial se crée ainsi pendant la vie intra-utérine. Pendant l'enfance et la vie adulte, se forment un follicule primaire et un follicule secondaire. Le follicule tertiaire se produit durant la vie adulte.

Le stock d'ovocytes est fixé avant la naissance. Il s'agit de la réserve ovarienne. Ainsi de 700 000 follicules primordiaux à la naissance, la réserve ovarienne baisse de façon continue. Les follicules primordiaux ne sont plus que 400 000 à la puberté. La réserve ovarienne est de 60 % à 12 ans, 36 % à 20 ans et moins de 10 % à 35 ans. Tout facteur environnemental peut affecter le nombre de follicules primordiaux. Plus la diminution sera précoce et plus elle aboutira à des troubles de fertilité et à une ménopause précoce.

L'environnement peut perturber le fonctionnement ovarien dès la vie intra-utérine (insuffisance de la réserve ovarienne, ménopause précoce, anomalies ovocytaires), mais aussi pendant l'enfance et vie adulte (insuffisance de la réserve ovarienne, ménopause précoce, ovaires polykystiques). À l'âge adulte, les facteurs environnementaux peuvent entraîner des troubles du cycle, l'absence d'ovulation et un corps jaune non fonctionnel.

Les polluants atmosphériques sont divers ; ils peuvent viser les particules fines. Il a été montré, dans un district très pollué de la République tchèque, que les chances de conception par cycle diminuent de 22 % pour chaque $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de particules fines en plus. Dans une région moins polluée aux particules fines, comme à Barcelone, l'effet délétère de l'exposition aux particules fines a été montré sur le taux de naissance.

Un travail récent a été mené aux États-Unis auprès de 35 000 infirmières américaines. Il montre que plus une femme est exposée aux particules fines pendant son adolescence (collège et lycée), plus ses cycles risquent d'être perturbés à l'âge adulte.

La corrélation entre les particules fines et les taux de grossesse par cycle de PMA n'est pas évidente à montrer dans les régions très polluées comme celles de Sao Paulo ou Séoul. Ces villes sont tellement polluées qu'il est difficile de constater une différence entre les populations les moins exposées et les populations plus exposées.

Dans une région moins polluée comme le Nord-Est des États-Unis (où l'exposition moyenne aux particules fines est de $24 \mu\text{g}/\text{m}^3$), la corrélation entre les particules fines et les taux de grossesse par cycle de PMA n'est pas non plus évidente. Le problème est que les études sont ciblées sur l'exposition pendant le cycle de traitement. Il serait important de réaliser l'étude sur la phase de croissance de trois mois de l'ovocyte.

Ainsi, une étude a été menée en Midi-Pyrénées sur l'exposition aux particules fines durant les trois mois précédant la FIV et ses effets sur les résultats de la PMA. Il apparaît que, si au cours de ces trois mois, une femme a été exposée à des pics de pollution aux particules fines (supérieurs à $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$), des effets sont constatés sur la capacité des ovaires de la femme à répondre au traitement de stimulation ovarienne. Le rôle des pics de pollution est donc suspecté dans cette étude en Midi-Pyrénées, une région à la pollution atmosphérique globalement faible.

Présente les conséquences des toxiques environnementaux présents dans les plastiques (bisphénol et phtalates).

S'agissant du bisphénol A, en population générale, il n'existe pas de lien entre l'exposition au bisphénol A et la fécondabilité ou le délai nécessaire pour concevoir. En revanche, les femmes infertiles présentent plus de bisphénols A que les femmes fertiles.

Au sein des femmes prises en charge pour la PMA, un lien a été mis en évidence entre le degré d'exposition au bisphénol A et :

- la baisse de la réponse à la stimulation,
- une augmentation du risque d'échec,
- une diminution du nombre de follicules avant tout traitement.

Les recherches sur la souris montrent que le bisphénol A altère la méiose de l'ovocyte, retarde le développement de l'embryon, retarde le transit embryonnaire, trouble l'implantation embryonnaire et a des effets ovariens (cycles) et des effets utérins. Selon le moment de l'exposition au bisphénol A, les effets seront différents.

S'agissant de l'association entre le bisphénol A et la puberté précoce chez la fille, il existe autant de publications qui attestent cette association que de publications qui ne l'attestent pas.

S'agissant des phtalates (présents dans les cosmétiques, les sols vinyles, les papiers peints, les colles, les produits médicaux, les jouets), il n'existe pas de lien certain entre les phtalates et la fécondabilité. En revanche, il existe un possible lien entre les phtalates et les fausses couches avant six semaines. L'exposition aux phtalates est associée à une diminution de la réserve ovarienne des femmes en PMA et une diminution des paramètres biologiques.

Onze études animales ont été réalisées sur les effets des phtalates sur la fertilité. Elles montrent que les phtalates jouent sur toute la croissance folliculaire. Une exposition in utero entraîne par ailleurs des effets sur la descendance (troubles du cycle, baisse de la fertilité, diminution de la réserve ovarienne, vie reproductive raccourcie) et la descendance suivante.

Enfin, s'agissant des pesticides et des polluants organiques persistants, les études montrent, en population générale, une baisse de la fécondabilité de la femme. L'exposition de la mère pendant la grossesse affecte la fertilité de sa fille. Une analyse menée aux États-Unis a notamment montré une baisse de 38 % de la fécondabilité des filles exposées in utero aux PCB et une baisse de 30 % de la fécondabilité des filles exposées in utero aux DDT.

En conclusion, les études épidémiologiques sont en faveur d'une altération de la fertilité féminine en lien avec l'environnement. Certaines incohérences demeurent néanmoins. Les recherches doivent donc être poursuivies. Des suivis sur plusieurs années sont nécessaires. Quelques études pointent des effets sur la fertilité des filles exposées in utero. Le risque majeur est, dans tous les cas, une baisse prématurée de la réserve ovarienne. La préservation préventive de la fertilité sera donc peut-être rapidement d'actualité.

Les études animales sont très en faveur d'un lien causal entre l'infertilité chez les femelles et l'exposition aux toxiques environnementaux. Les études sont peu nombreuses sur les effets cocktail. La démonstration des effets transgénérationnels est en revanche prouvée.

Nathalie FERRAND-LEFRANC

Estime que même si les recherches sur les animaux sont plus nombreuses que celles réalisées sur les humains, il est urgent d'agir.

Un risque pour la fonction de reproduction masculine ?

Pr Louis BUJAN

Médecin de la reproduction, CHU de Toulouse

L'alerte sur la diminution du nombre de spermatozoïdes a été donnée en 1992 tandis que les perturbateurs endocriniens ont été mis en évidence en 1991.

Une méta-analyse, menée à partir de 61 publications, révèle que la production de spermatozoïdes chez les hommes en bonne santé a, entre 1935 et 1990, baissé de 40 %. Cette méta-analyse est néanmoins critiquable, car les méthodes d'analyse ont évolué entre 1935 et 1990. Les populations ne sont par ailleurs pas les mêmes et la taille des effectifs étudiés est différente.

Une étude a donc été réalisée dans un seul laboratoire (à Paris), selon une méthode d'analyse unique, auprès d'une population de donneurs de sperme dont les méthodes de recrutement n'ont pas changé. Cette étude est parue en 1994. Elle montre que les donneurs de sperme produisaient 2,1 % de spermatozoïdes en moins par an. Elle révèle également une altération de la qualité (diminution de la mobilité et des formes normales).

Une étude a ensuite été réalisée au CECOS de Toulouse auprès de donneurs de sperme entre 1977 et 1992. Aucune baisse de spermatozoïdes produits n'a été constatée. La concentration était en revanche moins importante à Toulouse qu'à Paris dès le départ.

Une étude menée par J. LE MOAL auprès de 126 laboratoires français a montré une diminution de 32 % du nombre de spermatozoïdes produits. Une étude du CECOS de Tours a également montré une baisse de 32 % du nombre de spermatozoïdes produits sur 34 ans.

Les résultats des différents CECOS montrent des variations des caractéristiques spermatiques entre les régions françaises (259 millions de spermatozoïdes produits en moyenne par éjaculation à Toulouse contre 398 millions à Lille). Des différences régionales ont également été constatées au niveau européen (entre Edinburg, Copenhague, Turku, Paris) : la meilleure spermatogénèse est constatée en Finlande tandis que la moins bonne est constatée au Danemark.

L'analyse de l'ensemble des études montre une baisse du nombre de spermatozoïdes de 50 % entre 1973 et 2011.

L'incidence du cancer des testicules, en Midi-Pyrénées, est passée de 1,27 pour 100 000 habitants à 3,04 pour 100 000 habitants entre 1980 et 1999. Cette incidence est de 10 pour 100 000 au Danemark contre 3,1 pour 100 000 en Finlande.

La féminisation de la faune sauvage est par ailleurs indéniable. L'exemple de l'alligator du lac Apopka, pollué aux pesticides, est très caractéristique (diminution de leur nombre en raison des troubles de la reproduction et augmentation du nombre d'hermaphrodismes).

Les facteurs environnementaux ne peuvent pas être isolés les uns des autres. Les hommes sont exposés en continu (avant la conception, pendant la conception et après). Les périodes les plus critiques sont la période fœtale, la première année de vie et la vie adulte.

Le Distilbène, médicament pour prévenir les fausses couches, a été prescrit aux femmes enceintes jusque dans les années 1970 alors qu'il avait été prouvé, dès 1950, qu'il était inefficace.

L'exemple du dibromochloropropane, pesticide, est également intéressant. Dès 1960, il est connu qu'il produit des altérations de la spermatogénèse chez l'animal. Une première étude a été menée chez l'homme en 1977 après que des salariés d'une usine qui fabriquait du dibromochloropropane se soient rendu compte qu'ils rencontraient des troubles de la fertilité. Le DBCP a été alors interdit en 1979 aux États-Unis, mais a continué à être utilisé dans plusieurs pays.

Lors de l'accident de Seveso en Italie en 1976, de la dioxine s'est répandue dans l'atmosphère. Il a été montré que plus une mère a été exposée à la dioxine, moins il y avait de garçons. Les enfants issus de mère exposée et allaités par une mère exposée ont par ailleurs eu des enfants dont le nombre de spermatozoïdes était en large diminution.

D'autres études se sont penchées sur l'exposition pré et post natale aux composés perfluorés et au DDE.

Les études démontrent par ailleurs les conséquences des pesticides sur le nombre de spermatozoïdes, la qualité de l'ADN des spermatozoïdes et le nombre de chromosomes dans les spermatozoïdes. Une étude réalisée dans quatre régions des États-Unis fait état d'une moins bonne spermatogénèse dans la région du Missouri où la concentration en pesticide est la plus importante dans le sérum.

Aux États-Unis, Swan a montré que les mères qui consomment du bœuf à chaque repas pendant leur grossesse ont des fils ayant une moins bonne spermatogénèse. De même, une étude plus récente a souligné le lien entre la consommation de fruits connus pour être fortement traités aux pesticides et une diminution du nombre de spermatozoïdes.

De même, l'exposition de la mère au tabac entraîne une diminution de la spermatogénèse chez l'homme adulte, mais aussi une diminution du nombre de cellules germinales et somatiques. L'exposition de l'homme au tabac entraîne par ailleurs une réduction de la production de spermatozoïdes et une altération du noyau des spermatozoïdes.

Le stress peut également diminuer le nombre de spermatozoïdes, de même que la surcharge pondérale.

S'agissant enfin des facteurs physiques, l'hyperthermie (causée par l'habillement et la position assise) altère la reproduction masculine. Les hommes assis plus de 3 heures par jour mettent ainsi deux fois plus de temps à concevoir.

En conclusion, les arguments en faveur d'altérations de l'appareil reproducteur masculin sont nombreux. L'exposition peut s'opérer in utero, chez l'enfant et chez l'adulte. Les effets sur les générations suivantes ont été démontrés.

Une baisse de la production de spermatozoïdes implique que les couples auront de plus en plus besoin d'une assistance médicale à la procréation. Le coût de l'exposition de la population européenne aux phtalates et de son rôle dans l'infertilité a été évalué à 4,71 milliards d'euros.

Conclut par une diapositive présentée en 1996 sur le sperme comme indicateur de santé publique. Deux études récentes montrent qu'une spermatogénèse de mauvaise qualité est un témoin de risque augmenté de mortalité chez l'homme.

Nathalie FERRAND-LEFRANC

Retient que l'exposition est multifactorielle : il est donc difficile de prouver les conséquences d'un produit en particulier.

Précocité pubertaire chez la fille : une explosion en Languedoc-Roussillon

Pr Françoise PARIS

Unité d'endocrinologie pédiatrique, CHU et Université de Montpellier

Rappelle que l'émergence de la problématique est liée aux problèmes de fertilité constatés chez l'homme et dans la faune sauvage. La majorité des polluants endocriniens environnementaux ont des activités estrogéniques et certains d'entre eux ont aussi des effets anti-androgéniques. Les perturbateurs endocriniens entraînent aussi des mécanismes épigénétiques : ils modifient l'expression des gènes et ainsi des effets transgénérationnels.

L'exposition aux perturbateurs endocriniens est multiple. Or, la diminution du nombre de polluants issus de l'industrie est possible dans l'atmosphère.

La puberté chez la fille débute entre 9 et 13 ans lorsque l'hypothalamus et l'hypophyse pulsent différemment. Les neurones GnRH, jusqu'alors freinés, se mettent en route.

La puberté précoce chez la fille est un développement mammaire qui débute avant 8 ans. Dans la grande majorité des cas, la puberté précoce est centrale : l'hypophyse stimule trop tôt les ovaires. La puberté précoce peut également être périphérique. L'augmentation d'œstrogènes est endogène ou exogène. Les polluants peuvent jouer un rôle dans cette augmentation.

La puberté précoce a des retentissements médicaux, psychologiques, sociaux et sociétaux.

En quoi la puberté précoce est-elle liée aux polluants endocriniens environnementaux ? Il est tout d'abord important de préciser qu'il existe une tendance séculaire à un rajeunissement de l'âge d'entrée en puberté. Aussi, il convient de ne pas se focaliser uniquement sur les pubertés précoces centrales. Des études récentes ont montré l'impact de l'augmentation de la masse grasse sur l'augmentation mammaire dans 14 à 15 % des cas de puberté précoce.

Les vraies pubertés précoces sont plus nombreuses dans les années 2000 que dans les années 1990. Les pubertés précoces centrales sont loin d'être la totalité des cas. Il existe aussi des thélarches (développement mammaire isolé) et des pubertés précoces téléphériques.

Des études épidémiologiques montrent une augmentation de l'incidence des pubertés précoces centrales, mais aussi une augmentation des prématures thélarches dans les zones polluées.

L'âge des premières règles semble quant à lui relativement stable.

Certaines études épidémiologiques permettent d'établir un lien entre certains polluants endocriniens environnementaux (PEE) et l'âge du début de la puberté. Des travaux plus récents mettent en évidence la présence de PEE (BPA et phtalates) in utero. Un taux de BPA plus élevé au second semestre de la grossesse semble être lié à un développement mammaire plus précoce. L'exposition aux phtalates au troisième trimestre de grossesse semble être liée à une pilosité pubienne plus précoce. Les fenêtres de vulnérabilité sont très importantes dans la pathologie environnementale.

Les études animales montrent que l'exposition à certains PEE provoque une ouverture vaginale plus précoce chez la souris (liée à une synthèse excessive de GnRH et à une pulsativité plus importante des neurones GnRH).

Les études épidémiologiques et les études animales font état de pubertés précoces plus nombreuses. Mécanistiquement, des perturbations interviennent au niveau hypothalamo-hypophysien favorisent la puberté précoce.

À Montpellier, il a été démontré une augmentation significative du nombre de pubertés précoces et du nombre de prématures thélarches entre 1993 et 2015. La question de l'environnement a été abordée à travers l'exposition professionnelle ou habitationnelle. Il apparaît que, parmi les pubertés précoces centrales, l'impact des PEE (notamment agricoles) est important. L'impact des PEE est également important (agriculture) sur le nombre de pubertés précoces périphériques. Tous les types de puberté précoce montrent donc un lien avec l'exposition environnementale (habitationnelle ou professionnelle) plus important qu'au sein de la population générale.

L'équipe de Montpellier a tenté de détecter la présence de PEE dans le sérum, au travers de leur activité estrogénique. Le cas d'une prémature thélarche a ainsi démontré une activité estrogénique plus élevée que la normale en raison d'une habitation fortement exposée aux PEE.

Le taux d'œstrogène des filles qui ont entamé leur vraie puberté est élevé. Si une immense partie des oestrogènes sont endogènes, il apparaît que l'activité estrogénique résiduelle n'est pas nulle : elle est sans doute liée à l'exposition aux PEE.

Une petite fille présentait un développement mammaire précoce et de l'eczéma. Sa mère lui mettait des crèmes contenant certainement des PEE. Lorsqu'elle a changé de crème pour une crème sans parabène et sans colorant, la prémature thélarche s'est affaïssée, de même que l'activité estrogénique de la petite fille.

En conclusion, il incombe de souligner que le poison ne provient pas de la dose, mais de la période d'exposition. L'exposition péripubertaire à des substances estrogéniques, mais aussi l'exposition in utero à des PPE peuvent engendrer un développement mammaire précoce. L'épigénétique est importante dans la physiologie de la puberté.

La notion d'effets cocktails est valable pour les pubertés précoces. Une exposition foétale pourra ainsi être aggravée à une exposition pendant l'enfance et la puberté.

La tendance séculaire d'une avance pubertaire chez la fille est par ailleurs indéniable. Il faut développer des méthodes de dépistage d'une exposition aux PEE. Il convient enfin et surtout de tenter de diminuer l'exposition aux PEE.

La séance est suspendue de 13 heures à 14 heures 20.

Les pesticides en agriculture : des pratiques agricoles à l'exposition humaine

Michel DURU

Directeur de recherche à l'INRA

Remercie le RES de son invitation au colloque.

Signale être engagé depuis plusieurs années dans la transition agroécologique de l'agriculture, puis plus récemment des systèmes alimentaires. Il met à ce titre en relation

les acteurs économiques et sociaux et la recherche. L'idée a par ailleurs été lancée il y a un an à l'INRA de relier l'agriculture, l'environnement et l'alimentation autour de la santé.

Au niveau mondial, la population et les émissions de gaz carbonique n'ont cessé d'augmenter depuis 1955. Le changement majeur rencontré dans le domaine agricole est l'augmentation des fertilisants azotés et des pesticides.

Les pesticides sont, au premier abord, utiles aux agriculteurs. Ils évitent la compétition entre les cultures et les « mauvaises herbes », ainsi que les effets des parasites, insectes ravageurs et champignons nuisibles aux plantes cultivées. Ils transitent par l'écosystème (sol, eau) mais affectent l'agriculture car certains d'entre eux réduisent la pollinisation, les ennemis naturels des ravageurs et affectent la faune utile à l'agriculture. Les pesticides affectent par ailleurs la santé humaine, notamment parce que nombre d'entre eux sont des perturbateurs endocriniens.

En France, en dépit des plans construits pour accompagner le changement, les épandages de pesticides n'ont pas diminué depuis la fin des années 1990. Le niveau des eaux contaminées est par ailleurs resté inchangé. La présence de néocotinoïdes (dont certains sont des perturbateurs endocriniens) dans les eaux a même augmenté ces cinq dernières années. Les pesticides sont partout dans les rivières d'Occitanie.

L'exposition aux pesticides s'effectue par les aliments, l'air et l'eau. Le pourcentage de la matière active du pesticide qui se retrouve dans l'aliment est de 1 pour 1000 en moyenne pour chaque type de culture (blé, maïs, pomme, etc.).

Une étude réalisée sur 20 ans au Japon a montré que si la quantité de néocotinoïdes insecticides) épandue à l'échelle du pays a été multipliée par 10, la quantité de néocotinoïdes retrouvée dans les urines est également multipliée par 10. Or, en France, les quantités de néocotinoïdes épandues ont été multipliées par cinq ces 20 dernières années. Les quantités épandues en France par habitant sont trois fois plus importantes que celles épandues au Japon par habitant.

Une étude réalisée sur 20 ans en Allemagne a montré que la quantité de glyphosate (herbicide) retrouvée dans les urines est aussi en corrélation étroite avec la quantité épandue. Une étude réalisée en Californie montre les mêmes tendances. Or, la charge de glyphosate épandue est deux fois plus élevée en France qu'en Allemagne.

Il existe une controverse sur le lien entre le glyphosate et les maladies chroniques, entre l'agence de recherche sur le cancer et l'autorité européenne. La question est entre autres de savoir si les études retenues concernent la matière active testée seule ou avec des adjuvants. D'autre part, si tous les aliments répondent aux valeurs de limites maximales de résidus (LMR), il serait intéressant de savoir sur quelle base scientifique sont établies ces valeurs et s'il est tenu compte des effets à long terme. En effet, le glyphosate modifie la voie métabolique qui porte sur les acides aminés aromatiques essentiels. Cette voie n'existe pas chez les animaux. Cependant, les êtres humains disposent d'un microbiote composé de bactéries que le glyphosate peut affecter. En effet, des travaux révèlent des effets chroniques à faible dose du glyphosate chez les animaux et les humains au travers du changement dans la composition du microbiote intestinal, et de l'accroissement de la résistance des bactéries aux antibiotiques. Le glyphosate est donc un des facteurs susceptibles d'orienter le microbiote dans un sens favorable au développement de maladies chroniques. Son danger provient vraisemblablement plus de son usage généralisé à l'échelle mondiale que sa nocivité intrinsèque en comparaison de d'autres pesticides.

Des études menées au Japon et en Suède ont montré qu'il a fallu attendre 30 ans après l'interdiction du DDT pour que ce dernier disparaisse du lait maternel et des urines. Une méta-analyse récente a montré que 47 % des analyses ont montré un effet additif des pesticides. Les insecticides auraient surtout un rôle neurotoxique tandis que les fongicides auraient plutôt un rôle sur la régulation endocrinienne et la reproduction.

Il existe trois leviers d'action pour réduire l'exposition aux pesticides en agriculture.

Le premier porte sur les choix alimentaires. L'alimentation biologique, à la différence de l'alimentation conventionnelle, est un facteur de risques pour les maladies métaboliques (telles que l'obésité).

Le deuxième concerne la protection des cultures. Trois stratégies sont possibles. L'agriculture européenne repose aujourd'hui sur un petit nombre de cultures. Les pesticides sont dès lors un passage quasi obligé pour faire face à la perte de régulations biologiques permises par les ennemis naturels des parasites présents dans les sols et les paysages. Une première stratégie vise à mieux cibler « le bon produit, au bon moment et au bon endroit, avec la bonne dose ». Une deuxième stratégie consiste à remplacer un produit de synthèse par un produit biologique, mais des résistances peuvent rapidement s'installer, ce qui oblige à changer de produits. Le problème ne sera donc résolu que momentanément. Aussi, la solution la plus ambitieuse repose sur la reconception des systèmes de culture, à savoir le passage de deux à cinq ou six cultures. Cette reconception bouleverse toute la filière et modifie l'offre alimentaire et par conséquent notre alimentation.

L'exposition humaine aux pesticides dépend aussi de notre lieu de vie (de l'air respiré, de l'eau consommée et de la proximité de l'habitation ou de l'école avec des champs) ainsi que du procédé de traitement des eaux usées.

En définitive, la santé des écosystèmes et la santé humaine sont interdépendantes de par les effets des pesticides sur la biodiversité, mais aussi sur la composition des aliments, de l'eau et de l'air auxquels les humains sont exposés.

Gérard BAPT

Souligne la résistance des parasites aux pesticides.

Une intervenante

Sollicite des précisions sur l'agroécologie.

Michel DURU

Indique que l'agroécologie, au sens strict, consiste à mieux utiliser les processus de la nature pour nourrir les plantes et les protéger. La clé réside dans la diversification des cultures et dans l'organisation des paysages (multiplication des types de variétés, préservation des haies, fragmentation du paysage) pour réduire la pression des bioagresseurs.

Rappelle que chacun est co-responsable. Les changements doivent être coordonnés entre tous les acteurs de la société.

Gérard BAPT

Rappelle que l'INRA de Toulouse a montré que le bisphénol A migrait à travers la peau à partir des tickets de caisse et modifiait la perméabilité intestinale.

Michel DURU

Indique que l'unité Toxalim (INRA Toulouse) est le leader mondial sur ces questions, notamment pour l'étude des effets synergiques de différents pesticides. D'autres unités de l'INRA de Toulouse travaillent sur la protection intégrée des cultures. Par ailleurs, l'INRA au niveau national est en train de réfléchir à une meilleure connexion entre l'alimentation, l'agriculture et l'environnement pour améliorer la santé des écosystèmes et des hommes.

Le Centre ARTÉMIS, plateforme de prévention de la santé environnementale dédiée à la reproduction

Dr Fleur DELVA

Médecin de Santé publique, CHU de Bordeaux

Rappelle que le centre ARTÉMIS est une plateforme dédiée aux patients présentant des troubles de la reproduction, créée en septembre 2016 à l'initiative de l'ARS de Nouvelle-Aquitaine, en partenariat avec l'ANSES et Santé Publique France.

Le Centre reçoit des patients pour qu'ils mènent des actions de prévention sur la santé environnementale. L'approche clinique est par ailleurs couplée à la recherche.

Les patients adressés au Centre présentent des troubles de la fertilité ou des grossesses pathologiques sévères (plus de trois fausses couches, retard de croissance intra-utérin, prématurité sévère, malformations congénitales).

Avant de créer le centre, des outils de prise en charge des patients ont été établis. Les facteurs de risque sur la reproduction ont été identifiés ; des listes réglementaires et non réglementaires ont été utilisées et les facteurs de risque ont été hiérarchisés selon leur niveau de preuve. Il existe ainsi 185 substances pour lesquelles le niveau de preuve est avéré (et donc présumé) ainsi que 81 et 668 substances pour lesquelles le niveau de preuve est suspecté. Les facteurs de risques sur la reproduction s'inscrivent dans les familles suivantes : les métaux et métalloïdes, les composés perfluorés, les solvants organiques, les agents de synthèse et les médicaments.

Il a fallu ensuite identifier les circonstances d'exposition.

Un entretien infirmier protocolisé a ainsi pu être établi.

En pratique, les cliniciens (gynécologues-obstétriciens et pédiatres) adressent les patients au Centre Artemis. Une première consultation médicale est organisée pour expliquer aux patients que la démarche est préventive : il ne s'agit pas de mener une recherche étiologique des facteurs de risque ayant pu conduire à la pathologie. L'entretien infirmier protocolisé permet ensuite de recueillir toutes les activités en milieu professionnel et extra-professionnel du patient. À partir des premières informations données par le patient, l'infirmier délivre les premiers messages de prévention. L'entretien est analysé par un ingénieur en santé et environnement qui identifie les facteurs de risque sur la reproduction. Cette analyse permettra au patient de mettre en œuvre des actions de prévention.

Au 9 février 2018, 355 couples avaient été vus, dont 90 % pour des pathologies de grossesse et 10 % pour des problèmes d'infertilité.

L'entretien permet d'identifier les contraintes physiques et organisationnelles (dans le but de délivrer des messages de prévention pour une future grossesse), les solvants organiques, les rayonnements ionisants et les pesticides.

Quand un patient est en activité professionnelle, le centre demande, avec le consentement du patient, au médecin du travail de réaliser une étude de poste et de délivrer des conseils de prévention. En l'absence de médecin du travail, le Centre Artémis réalise l'étude de danger.

Présente le cas clinique d'une femme de 40 ans qui réalise une FIV après une première grossesse. Cette patiente, podologue, a des pratiques hygiénistes trop développées : elle utilise un produit à base de glutaraldéide pour la désinfection de ses instruments, un produit pour désinfecter son local et un masque chirurgical contre les poussières. Ses pratiques au niveau de l'hygiène ne sont pas adaptées à son activité. Il lui a été conseillé de remplacer les produits utilisés. Des conseils pour la désinfection de son cabinet lui ont été prodigués.

S'agissant des actions en milieu extra-professionnel, les infirmiers délivrent des messages de prévention sur le tabac et l'alcool (méthode des 5 A) et d'éducation à la santé. Les infirmiers peuvent réaliser des plombémies et travaillent avec les réseaux de vigilance. 41 % des hommes et 24 % des femmes reçus pour des problèmes d'infertilité sont des fumeurs.

L'exposition extra-professionnelle à des facteurs de risque sur la reproduction est très difficile à évaluer. Les messages de prévention délivrés sont donc globaux.

Présente le cas clinique d'une femme de 37 ans dont les jumelles sont décédées à la naissance. Le couple habite une échoppe bordelaise construite avant 1949. Le couple a mené de très importants travaux de rénovation dans son logement après la grossesse et une exposition au plomb liée à la réalisation de travaux de rénovation est suspectée. La plombémie a montré une exposition au plomb. Elle n'explique pas le décès des enfants, mais vise à prévenir un problème pour une future grossesse.

S'agissant des perspectives, le Centre est déployé en Gironde, au niveau régional et au niveau national (Créteil, Rennes et Marseille). Les enfants ayant une puberté précoce pourraient par ailleurs être adressés au Centre Artémis par le CHU de Bordeaux.

Une évaluation du fonctionnement du Centre Artémis est menée en 2018, dont les résultats seront disponibles en septembre 2018.

Un diplôme interuniversitaire santé et environnement est en cours de création entre Bordeaux et Poitiers. Des projets de recherche sont enfin adossés au Centre Artémis.

Regard d'une association de patients sur l'environnement et l'infertilité

Nathalie PATON

Collectif BAMP

Représente, à travers le collectif BAMP (Blog AMP), le visage des infertiles.

Indique que sa présentation n'est pas axée sur son parcours personnel, mais sur la position de l'association sur les questions de l'infertilité et de l'environnement. L'impact de l'environnement sur l'infertilité est loin d'être une évidence, y compris pour les couples qui connaissent des problèmes d'infertilité.

Blog AMP est une association de patients qui cherchent à sortir de la toile. Il existe des dizaines de sites de femmes et d'hommes qui racontent leur parcours pour concevoir un enfant. Un quart des personnes qui rentrent en AMP (ou PMA) en sortent sans enfant. Plusieurs blogueurs se sont réunis pour créer BAMP. BAMP alerte les jeunes générations et les couples engagés en AMP sur le lien entre infertilité et environnement.

Il est commun de penser que de plus en plus de couples recourent à l'AMP, car ils sont âgés. Or, cette raison n'explique pas tout. L'augmentation du recours à l'AMP s'explique aussi par la multiplication des perturbateurs endocriniens.

BAMP cherche à s'attaquer aux causes avérées, et à déterminer, de l'infertilité à travers trois points : l'action (par le biais de son Manifeste de 48 propositions), l'information et le témoignage.

BAMP s'intéresse uniquement à ce qui se passe en France. Elle a été créée en 2013 et ne compte que des bénévoles. Ses moyens financiers sont donc faibles.

Le Manifeste de BAMP vise, à travers quatre propositions, à protéger la population des risques environnementaux :

- identifier et caractériser, via un étiquetage adapté des produits de la grande consommation, des produits à risque,
- informer le grand public sur les substances toxiques et leurs impacts,
- mettre en place des mesures pour limiter ou interdire les produits nocifs,
- mettre en place des actions de recherche indépendantes.

Lors des états généraux de la bioéthique, BAMP a argumenté en faveur d'une évolution de la loi pour tenir compte de l'infertilité.

BAMP agit en rencontrant les pouvoirs publics (les sénateurs, les commissions de spécialiste, l'agence de la biomédecine).

Le second rôle de BAMP est de témoigner ; elle a une fonction de représentativité, de lanceur d'alerte et d'alimentation du débat public.

Le troisième rôle de BAMP est d'informer et de sensibiliser le public au travers de la réalisation de visuels, de comptes rendus sur des colloques et des ouvrages et de ressources pédagogiques.

La question reste de savoir comment l'infertilité peut devenir un sujet pris à bras le corps par tout un chacun. Sans une prise de conscience de tous, le changement de comportements ne sera pas global.

Santé et environnement : les attentes des citoyens

Alexandre LEUGER

Association Pour la Santé de Tous

L'Association Pour la Santé de Tous est une association de citoyens qui vise à protéger la santé de tous et à récolter la parole citoyenne pour la faire entendre aux décideurs et à la presse.

Il entend transmettre trois messages des citoyens :

- 1) Le premier vise à dénoncer la toxicité de l'environnement à l'insu des citoyens et au profit d'une santé de plus en plus commerciale. Le développement mondial du marché de la PMA est indéniable. Or, le but n'est pas tant de trouver des solutions pour les couples infertiles que de réduire les causes de l'infertilité.
- 2) Le plan stratégique du gouvernement de mars 2018 évoque la responsabilité des industriels dans la toxicité de l'environnement. Le gouvernement demande aux industriels de prendre leurs responsabilités pour vendre moins de produits toxiques. Or, la responsabilité n'incombe pas uniquement aux industriels, mais aussi aux politiques. Actuellement, la position des politiques n'est pas claire. La preuve en est du refus d'inscrire dans la loi l'interdiction du glyphosate.

- 3) Le troisième message porte sur les solutions à apporter. Les politiques prétextent le manque de preuves pour refuser d'interdire certains produits. Aussi, les citoyens demandent que davantage d'argent soit consacré à la recherche des causes de l'infertilité et à leur information.

Gérard BAPT

Remercie les deux journalistes présents dans la salle. Souligne le rôle des médicaments dans l'infertilité. Il adresse le salut de Marine MARTIN, présidente de l'APESAC (Association des familles des victimes de la Dépakine). Si la Dépakine (antiépileptique toxique) a entraîné des malformations et des troubles neurocomportementaux, elle a également entraîné de très nombreuses morts in utero.

Présentation du PRSE 3

Cécile GUTIERREZ
DREAL Occitanie

Le PRSE (plan régional santé environnement) découle du Code de la santé publique. Il est un plan national élaboré tous les cinq ans puis décliné en région. Le plan national santé environnement 3 s'étend sur la période 2015-2019. Le PRSE 3 de l'Occitanie s'étend de 2017 à 2021. Il a en effet fallu attendre la fusion des régions.

Le plan national fut décliné en région par le biais de l'instruction du gouvernement du 27 octobre 2015, laquelle demandait :

- la création d'un groupe régional santé environnement (GRSE), d'une équipe d'animation et d'ateliers de travail,
- la participation du Conseil régional au PRSE pour qu'il ait davantage d'impact,
- le développement des appels à projets en santé environnement.

L'objectif du PRSE 3 Occitanie est d'agir pour créer un environnement favorable à la santé en Occitanie. Ses orientations stratégiques sont les suivantes. Le PRSE est resserré pour qu'il soit plus facile de le mettre en œuvre et de le suivre. Il ne reprend pas le régalié ou ce qui peut être entrepris par ailleurs. Le PRSE 3 favorise une forte dynamique territoriale, l'implication des personnels de santé et la mise en place des appels à projets.

La gouvernance s'opère par le biais d'une équipe d'animation, d'un GRSE Occitanie (qui donne son avis sur les thématiques à traiter dans les ateliers, sur les fiches actions avant la consultation du public, sur le PRSE 3 après consultation et avant signature) et des ateliers de travail (qui élaborent les fiches actions et qui sont animés par des binômes, État-société civiles).

Cinq ateliers de travail ont été menés, dont un sur l'eau, les pesticides et les perturbateurs endocriniens. À l'issue des ateliers, une première version du PRSE a été élaborée. La consultation du public menée pendant un mois a laissé place à la consultation des instances (14 CODERST et de la CRSA). Le PRSE a été signé le 13 décembre 2017.

Les actions choisies dans les ateliers visent des priorités régionales, issues de l'état des lieux en santé environnement.

Le PRSE comprend ainsi quatre axes :

- renforcer l'appropriation de la santé environnementale par les citoyens,
- promouvoir un urbanisme, un aménagement du territoire et des mobilités favorables à la santé,
- prévenir ou limiter les risques sanitaires en milieux extérieurs,

- prévenir ou limiter les risques sanitaires dans les espaces clos.

Les 37 mesures et les 14 actions sont suivies par un comité de suivi. Le GRSE se réunit chaque année pour réaliser un bilan, et, le cas échéant, réorienter les actions du Plan.

Laurent PENA

Responsable santé environnemental, ARS Occitanie

Comme nous l'avons vu, le Plan Régional Santé Environnement 3 comprend 4 axes, 14 actions et 37 mesures. Cependant les Perturbateurs Endocriniens ne sont pas apparus comme une priorité régionale des ateliers. Pourtant ce plan a été élaboré avec 140 participants et de nombreux représentants de la société civile, notamment de nombreuses associations dans le domaine de la santé, de l'environnement ou de la défense des consommateurs.

Mais seul le thème des pesticides a été identifié comme prioritaire. Cependant, c'était un choix stratégique pour l'élaboration du PRSE d'éviter les redondances avec les autres plans. Les pesticides étant déjà traités dans le plan Eco Phyto, dont ils constituent la thématique unique et seront donc traités dans le cadre de ce plan.

Il faut s'interroger cependant sur les causes de cette absence des P.E., qui a plusieurs explications.

D'une part, le sujet n'est pas encore bien défini. On ne connaît pas tous les PE, que l'on retrouve dans tous les compartiments de l'environnement ;, dans l'air extérieur et intérieur, dans l'eau d'alimentation et les aliments, mais également dans les médicaments, les cosmétiques, les produits d'entretien. C'est donc un problème multiforme et encore mal connu, y compris au niveau de la communauté scientifique, avec des difficultés à agir.

D'autre part et surtout, la population n'est pas encore très sensibilisée à cette problématique des PE et donc ne l'identifie pas comme un risque important pour sa santé. Je pense donc qu'il faut porter ce débat au niveau du grand public et informer la population et ce colloque va y contribuer.

Bien qu'il n'y ait pas d'axes ou d'actions spécifiquement dédié aux P.E. dans le PRSE et on peut bien sur le regretter, cette thématique est insérée et prise en compte à différents niveaux du plan et on la retrouve dans les 4 axes. Je vais citer quelques exemples.

Mesure 3.1: caractériser l'impact de la qualité de l'air sur la santé des populations.

Au-delà des polluants classiques habituels (oxydes d'azotes, oxydes de soufre, particules fines), qui sont plutôt des indicateurs de pollution, on va rechercher des produits ciblés, notamment des pesticides dans l'air avec 2 approches complémentaires.

D'une part, dans le cadre de la campagne nationale, effectuée en lien avec l'ANSES et l'association chargée de la qualité de l'air en Occitanie (ATMO) on va évaluer l'exposition moyenne de la population aux pesticides. Les capteurs sont en cours d'installation et sont répartis uniformément sur le territoire, afin que les analyses soient représentatives..

D'autre part, une étude plus orientée santé sera menée, avec Santé Publique France sur la population des zones les plus exposées aux pesticides, avec des marqueurs individuels biologiques d'exposition de la population.

La région Occitanie est une des premières en termes de surface cultivées par les cultures utilisant le plus de produits phyto- pharmaceutiques à savoir la vigne et l'arboriculture. L'ARS Occitanie a donc décidé de développer cette étude, en densifiant

l'échantillonnage pour cibler les secteurs à risque de notre territoire régional. Nous financerons dans ce cadre, des dosages biologiques au niveau des populations riveraines les plus exposées aux pesticides.

On constate donc que ces 2 études sont complémentaires : une plutôt environnementale donnera l'exposition moyenne de la population, une plus santé donnera l'exposition maximale dans les secteurs les plus à risque, avec des valeurs biologiques en population.

La mesure 3.3 du PRSE3 vise à améliorer la qualité sanitaire des eaux. par le biais d'une surveillance sanitaire des pesticides et des HPA (benzo A pyrène). Des campagnes sont par ailleurs menées sur des paramètres émergents : phtalates, alkylphénols, résidus de médicament. On a ainsi une meilleure connaissance de l'exposition de la population, mais on n'a pas de valeur toxicologique de référence et donc pas de norme applicable pour l'instant. Cependant, un suivi renforcé est assuré si on retrouve des traces dans l'eau de boisson, ou si des risques environnementaux ont été identifiés. Par exemple un suivi analytique systématique des phtalates est réalisé, si une ancienne décharge est dans le bassin d'alimentation du captage. En parallèle, les agences sanitaires (ANSES) sont saisies par le ministère chargé de la santé pour fixer des valeurs de référence pour ces paramètres émergents.

La mesure 3.5 vise à gérer les anciens sites miniers. Des décisions fortes ont été prises dans ce domaine, matérialisées par une instruction inter- ministérielle d'avril 2017. Elle prévoit une accélération dans le traitement des dossiers, avec un calendrier très resserré. Mais en plus, elle renforce la collaboration entre les services de l'état, notamment avec l'intervention des ARS dès le départ des études. Ces études appelées IEM (interprétation de l'état des milieux) seront menées et interprétées beaucoup plus rapidement. Un plan de gestion sera élaboré pour tous les sites et en cas de risque sanitaire identifié pour la population, des solutions seront proposées. Cela pourra aller de simples recommandations sanitaires jusqu'au traitement des sols, sur certains sites.

La mesure 4.1 vise à former et sensibiliser la population au lien entre la qualité de l'air intérieur et la santé. C'est un point sur lequel j'insiste souvent parce qu'il est assez symptomatique des limites de l'action publique et de la nécessité de changer d'approche. En moyenne, les individus passent 80 % de leur temps à l'intérieur des bâtiments et en général plus de la moitié de leur temps à leurs domiciles. Mais l'air est quatre à cinq fois plus pollué à l'intérieur qu'à l'extérieur.

Par exemple pour les dioxines, les seuils d'autorisation pour les installations classées comme les incinérateurs d'ordures ménagères sont fixés à 1 pico-gramme par mètres cube à l'émission. Mais tous les appareils de combustion fabriquant des dioxines, les valeurs mesurées dans un habitat mal ventilé peuvent être de l'ordre du microgramme, soit mille fois plus.... L'intérêt d'informer la population de bien ventiler les logements apparait donc flagrante et cet exemple illustre bien que les gains attendus peuvent être considérables.

L'axe 1 du PRSE visant à renforcer l'appropriation de la santé environnementale par la population pour lui permettre d'adopter des comportements favorables à la santé. J'ai rapidement présenté l'exemple des dioxines en lien avec le manque d'aération des habitats. Mais l'information du public, qui est primordiale en matière de santé publique l'est encore par rapport aux PE, car la population a des capacités d'action importante.

D'une part elle peut adopter de bons réflexes, un comportement quotidien qui permet de limiter l'exposition dans tous les domaines. Un exemple lié à l'utilisation massive des produits d'entretien de la maison, qui est en moyenne supérieur à 17 litres par an par foyer, soit 1 litre et demi par mois de produits chimiques, souvent à base de phénols (alkylphénols), chlore ou ammoniacale, avec toutes sortes de solvant. Et avec un usage encore plus important en présence d'un nourrisson.

D'autre part, en qualité de consommateur, elle influence directement les choix des industriels; souvent plus rapidement que les évolutions réglementaires. Il suffit de quelques articles de presse sur un sujet sanitaire, qui pourrait nuire à l'image d'un produit et les industriels réagissent, en communiquant positivement ou en anticipant sur les réglementations à venir. On a ainsi vu apparaître rapidement des produits sans parabens, pour rester sur les PE, mais aussi sans huile de palme, sans sels d'aluminium.

En conclusion, le sujet des PE est complexe, mais il est pris en compte dans le PRSE 3 avec des actions dans différents domaines. Je n'ai pas pu tous les citer. Mais pour faire avancer ce dossier, il faut une mobilisation de tous les acteurs : collectivités, industriels, élus, administrations, chercheurs, acteurs de santé, associations....

Dans l'objectif de faire émerger et valoriser des projets intéressants, un appel à projet a été lancé dans le cadre du PRSE3, avec une dotation supérieure à 200 000 euros. Les dossiers pour 2018 doivent être déposés avant le 10 juillet, mais l'opération sera reconduite tous les ans pendant la durée du plan.

Gérard BAPT

Observe que les délais sont très courts ; il est très difficile de constituer un projet d'ici quelques semaines.

Laurent PENA

Explique ces délais très courts par un problème calendaire. Il était important que l'année 2018 ne soit pas une année blanche. Aussi, des associations ont été identifiées pour aider les porteurs de projet à constituer leur dossier et à le déposer dans les délais impartis.

Informé et sensibiliser la population est nécessaire pour qu'elle acquière les bons réflexes.

Questions aux intervenants

Gérard BAPT

Salut l'arrivée d'Élisabeth TOUTUT-PICARD, une des deux députées ayant voté pour l'interdiction du glyphosate d'ici trois ans.

Salut le début de la surveillance des pesticides présents dans l'air. La convention a été signée entre l'ANSES et la Fédération ATMO (qui regroupe les associations régionales de surveillance de la qualité de l'air).

Salut par ailleurs le début de la surveillance de la qualité de l'eau sur les phtalates et les résidus médicamenteux.

Un intervenant

S'étonne que la campagne lancée très récemment contre les moustiques tigres à Toulouse incite à l'utilisation d'insecticides.

Laurent PENA

Explique que le seul insecticide recommandé par l'ARS concerne des traitements très ciblés, autour des personnes qui reviennent de voyage sous les Tropiques porteur d'un virus (chikungunya, zika, dengue...), dans le but d'éviter une épidémie.

Marie-France HEBRARD (Robin des toits)

Souligne les causes plurifactorielles de l'infertilité et annonce la parution prochaine, sur le site régional de Robin des Toits, d'un article du Dr Martin PAUL de l'Université de Washington sur les problèmes de la 5G et des champs électromagnétiques.

Regrette l'omerta qui règne sur le domaine numérique et le manque d'études épidémiologiques sur les champs électromagnétiques.

Regrette que le plan national santé environnement ne prenne pas en compte les radiations non ionisantes.

Un intervenant

Lance une alerte sur la pollution des clubs de Futsal.

Une intervenante

Signale que les écoles du Tarn-et-Garonne connaissent un manque criant de médecins et d'infirmiers ; la détection des problèmes dans les zones à risque n'est donc pas opérante.

Signale à titre illustratif, qu'à Bourret (825 habitants), quatre cancers thyroïdiens ont été relevés chez des jeunes ainsi qu'un cancer ovarien chez une fillette de 6 ans.

Gérard BAPT

Observe que le Tarn-et-Garonne n'est pas le seul département à manquer de personnel de médecine scolaire.

Une intervenante (arboricultrice biologique dans le Gers)

S'étonne, s'agissant du PRSE, que les pesticides aient été annoncés comme déjà traités dans le plan Ecophyto. Ce plan est décevant, car il repose sur une forme de volontariat difficile à mobiliser. Les perspectives d'avancement sur le sujet paraissent faibles.

Signale que le S-métolachlore (le métolachlore étant un herbicide utilisé dans le Sud-Ouest sur le maïs) vient d'être retrouvé dans l'eau alors qu'il était jusqu'alors inconnu. L'ANSES a été saisie dans le silence le plus total. Or, cette molécule n'est pas filtrable, même par les meilleurs filtres à charbon actif.

Demande à Michel DURU s'il peut communiquer ses références sur le lien entre le glyphosate et l'altération du microbiote intestinal des humains et du microbiote du sol.

Michel DURU

Propose de communiquer ses références et le papier écrit à l'occasion de ce colloque à qui le souhaite (michel.duru@inra.fr).

Cécile GUTIERREZ

Indique que les perturbateurs endocriniens n'ont pas été retenus par les ateliers de travail comme étant un domaine sur lequel le PRSE pouvait agir facilement. Des projets sont montés sur les pesticides et la santé via le Plan Ecophyto.

Gérard BAPT

Se félicite, s'agissant des pesticides, que la loi alimentation n'ait pas retenue l'épandage par drone.

Regrette que le ministre de l'Agriculture ait retiré son amendement sur la limitation des épandages à proximité des habitations.

Une intervenante (Faucheurs volontaires de l'Ariège)

Annonce que les faucheurs volontaires d'Ariège ont lancé une campagne « J'ai du glyphosate dans mes urines, et toi ? ». 200 inscrits sont d'ores et déjà comptabilisés. La campagne a vocation à devenir nationale.

Rappelle que les OGM sont résistants aux pesticides. Ainsi, 140 000 hectares de tournesol et 40 000 hectares de colza sont résistants aux pesticides.

Les faucheurs volontaires ont rendu impropres à la vente des bidons de glyphosate dans plusieurs magasins. Un procès a été conduit. Les faucheurs ont fait analyser le taux de glyphosate présent dans leurs urines. Les résultats font état de taux oscillant entre 0,3 et 3,5 ng/mL. Or, la dose maximale autorisée dans l'eau est de 0,1 ng/mL.

À la suite de la campagne qui vise à montrer que tous les individus présentent du glyphosate dans leurs urines, une plainte sera déposée à la mi-juin pour mise en danger de la vie d'autrui, tromperie aggravée, atteinte de l'environnement contre les présidents et membres des conseils d'administration de structures de la production, de la distribution et de l'évaluation des pesticides en charge lors des 3^{ème} et 4^{ème} trimestres 2017 et 1^{er} trimestre 2018.

Signale que, suite au procès de Foix, quatre questions préjudicielles ont été posées à la Cour de justice européenne par la procureure de Foix. Ces questions permettent de remettre en cause les autorisations de mise sur le marché des pesticides, car les méthodes d'évaluation ne sont pas conformes au principe de précaution.

Nathalie FERRAND-LEFRANC

Rappelle que, selon Ana SOTO, si trois mois d'étude sont nécessaires pour mettre un produit sur le marché, 30 ans d'études sont nécessaires pour le sortir du marché à partir du moment où la toxicité du produit est reconnue !

Une intervenante

Signale que 95 % des analyses d'eau réalisées dans les captages avant traitement font état de la présence de glyphosate. Le glyphosate est utilisé dans toutes les grandes cultures. Des labels fumeux sont en cours de création et brouillent les messages adressés à la population. 100 % des produits alimentaires reçoivent du glyphosate, hormis ceux de l'agriculture biologique.

Gérard BAPT

Signale l'avancée de l'agriculture biologique.

Charles SULTAN

Observe que la majorité des citoyens ignorent que le glyphosate est le principe actif. Une vingtaine de produits contiennent du glyphosate mélangé à des solvants. La nocivité provient du mélange glyphosate-solvant. Les solvants, dérivés du pétrole, sont 10 à 100 fois plus actifs que le glyphosate lui-même. Ils sont la cause de très nombreux cancers.

Gérard BAPT

Souligne que ce point explique la discordance constatée entre l'agence européenne et le CIRC. Le CIRC a travaillé sur le Roundup tandis que l'agence européenne a travaillé sur le principe actif.

Un intervenant

Demande comment se fixent les perturbateurs endocriniens dans l'organisme.

Charles SULTAN

Répond que la majorité des perturbateurs endocriniens sont lipophiles. Ils sont absorbés par la peau, l'intestin et les voies aériennes et se fixent sur les tissus gras et adipeux. Ainsi, un enfant contaminé par le DDT le sera pendant 20 ans.

Actuellement, une grande partie de la pathologie métabolique et cancéreuse transite par le microbiote, y compris certaines pathologies du système nerveux. Le microbiote est un acteur indispensable d'affectations très diverses. Une communication de l'*American Society of Oncology* parue deux jours auparavant montre qu'un traitement des animaux par les pesticides altère le microbiote et crée des cancers du côlon.

S'étonne du discours tenu par l'ARS. En raison du travail mené depuis 20 ans à Montpellier sur les perturbateurs endocriniens et de l'hypermédiatisation récente de son équipe, il doute que l'ARS ne connaisse pas les travaux de son équipe. Il déplore que son équipe n'ait jamais été convoquée par l'ARS pour évoquer les perturbateurs endocriniens.

Gérard BAPT

Souligne que le dernier rapport sur la stratégie nationale des perturbateurs endocriniens, réalisé par les trois inspections (santé, développement durable et agriculture) montre une progression.

Un intervenant

Annonce la tenue, à la salle du sénéchal de Toulouse, le 6 juin prochain, d'un exposé technique d'un professeur du CHU de Toulouse sur le lien entre le microbiote et la santé.

Une intervenante

Demande si les contraceptifs oraux sont des perturbateurs endocriniens et s'ils agissent sur la fertilité des hommes.

Roger LEANDRI

Indique qu'ils jouent indéniablement un rôle de perturbation endocrinienne.

Louis BUJAN

Indique que des traces de contraceptifs sont retrouvées à la sortie des usines de traitement des eaux.

André CIOLELLA

Confirme que les poissons mâles se comportent comme des femelles. Les perturbations de l'écosystème sont très graves et affectent la santé humaine.

Table ronde sur la position des institutions

Siègent à la table ronde : Gérard BAPT, Laurent PENA, Brunon LION, Genon JENSEN, Élisabeth TOUTUT-PICARD, Michel BOUSSATON, Dominique BOURGOIS.

Génon JENSEN, directrice et fondatrice de HEAL

Indique qu'elle a fondé l'association HEAL (Alliance pour l'environnement et la santé) il y a 15 ans. L'association est basée à Bruxelles et regroupe plus de 75 associations en Europe (dont FNE et Générations futures). Elle vise à pousser les institutions à agir pour une meilleure santé environnementale et à réduire la pollution.

Annonce qu'un état des lieux des perturbateurs endocriniens en Europe a été mené il y a deux semaines au Parlement européen.

Rappelle que la Commission européenne aurait dû légiférer sur les pesticides depuis 2013. Grâce au Parlement européen et à quelques États, dont la France, une législation sur les pesticides et les biocides a été adoptée en 2017. La Commission a toutefois promis en 2017 d'adopter, en 2018, une nouvelle stratégie sur les perturbateurs endocriniens. Ces derniers se trouvent en effet partout, pas uniquement dans les pesticides. La dernière stratégie date de 1999.

HEAL a énoncé huit éléments qui devraient figurer dans la nouvelle stratégie sur les perturbateurs endocriniens.

HEAL travaille avec les États engagés dans la lutte contre le réchauffement climatique et la qualité de l'air, et notamment la France. HEAL a ainsi adressé une lettre ouverte au Président Macron à la mi-avril pour qu'il engage la lutte contre le glyphosate et qu'il se déclare favorable à un environnement non toxique.

HEAL ne souhaite pas limiter le débat aux perturbateurs endocriniens, mais entend l'élargir à la façon de produire. Le recyclage est par exemple inutile si les produits de départ contiennent des éléments toxiques.

HEAL a lancé une pétition européenne citoyenne contre le glyphosate l'année précédente et a récolté 1,3 million de signatures. Même si elle attendait mieux, HEAL a salué le renouvellement de l'autorisation du glyphosate pour 5 ans seulement. Le nouveau Parlement devra se prononcer sur l'interdiction définitive du glyphosate.

La France n'a finalement pas interdit le glyphosate tandis que les Belges ont interdit le glyphosate pour les professionnels. Les individus se sentent de plus en plus concernés par le sujet, car ils savent que leur santé est liée à l'environnement.

Élisabeth TOUTUT-PICARD, députée de la Haute-Garonne, Présidente de la mission d'information commune sur l'utilisation des produits phytopharmaceutiques

Remercie Gérard BAPT de son invitation.

Explique être députée En Marche depuis un an. Ancienne directrice adjointe du CHU de Toulouse, elle a récemment suivi des études sur le développement durable et l'environnement.

Observe que si la santé et l'environnement n'ont, pendant longtemps, pas été un sujet du ministère de la Santé, les acquis sont nombreux dans ce domaine ces dernières années.

Explique avoir choisi d'adhérer à la commission des affaires sanitaires du Parlement et a saisi l'opportunité de présider une mission d'information sur l'utilisation des produits phytopharmaceutiques, commune à la commission des affaires économiques et agricoles, à la commission du développement durable, à la commission des affaires culturelles et à la commission de la santé.

La France a annoncé son intention de sortir du glyphosate d'ici trois ans et s'est ainsi positionnée comme un État modèle en la matière.

Les agences européennes décident de la mise, ou non, sous le marché de substances premières. Le problème vient du fait que des substances peuvent être non autorisées tandis que des dérivés sont autorisés.

Le glyphosate dépasse la problématique des phytopharmaceutiques. Il est très répandu dans le monde, car il est le moins coûteux. Le modèle agricole a été modifié après la Seconde Guerre mondiale pour faire face au risque de famine. Les phytopharmaceutiques ont eu, en apparence, un effet bénéfique, car ils ont permis de nourrir toute la population. Le modèle agricole actuel est devenu dépendant des phytopharmaceutiques. L'agriculture biologique utilise beaucoup moins de phytopharmaceutiques. Or, pour passer d'une agriculture conventionnelle à une agriculture biologique, du temps (cinq ans) et de l'argent sont nécessaires.

Indique avoir cosigné la proposition d'amendement qui intégrait dans la loi la sortie du glyphosate en trois ans. Cet amendement a été rejeté pour plusieurs raisons. Selon certaines rumeurs, les aides de la PAC à la reconversion biologique seront réduites de 20 à 25 %. Or, les agriculteurs ne peuvent pas se permettre de perdre des revenus pendant leur reconversion dans l'agriculture biologique. L'agriculture est par ailleurs un des grands pans de l'économie française. L'interdiction du glyphosate fragilisera ce pan tout entier.

Aurait souhaité que la loi intègre l'interdiction du glyphosate. La force de frappe des lobbys des coopératives céréalières et des syndicats agricoles est néanmoins puissante.

Observe que selon les détracteurs de l'amendement, la loi n'est pas obligatoirement le support le plus pertinent. Une mission parlementaire sera créée pour accompagner les agriculteurs et les aider à sortir, dans les faits, du glyphosate. La crédibilité du Président de la République est en jeu. Son engagement est très fort. Il ne peut pas se permettre de renoncer à son engagement de la sortie du glyphosate d'ici trois ans.

Signale qu'au cours de la mission d'information, elle a entendu tout et son contraire. Aussi, un consensus entre tous les courants scientifiques doit être trouvé. Une entreprise de désinformation scientifique a été menée sur les phytopharmaceutiques, à l'instar de celle menée autour du réchauffement climatique.

Conclut en indiquant que l'exigence économique doit s'équilibrer avec l'exigence sanitaire et environnementale.

Gérard BAPT

Admet que les lobbys sont très habiles pour instiller le doute chez les scientifiques, mais aussi chez les lecteurs des résultats scientifiques. Les « *Monsanto papers* » ont montré comment des études biaisées ont pu être publiées.

Déplore que la fusion Monsanto-Bayer ait été approuvée.

Michel BOUSSATON, conseiller régional d'Occitanie, délégué à la santé

Rappelle que la région n'est pas compétente en matière de santé.

Regrette que la région n'ait pas été sollicitée pour participer au Programme Régional de Santé Environnementale et espère qu'elle s'y investira davantage à l'avenir.

Signale que la région Occitanie consacre, en 2018, 2,9 millions d'euros d'aides pour le passage à l'agriculture biologique. Ce passage n'est pas rapide, mais il est accompagné financièrement par la Région.

Annonce la mise en place en 2018 d'un nouveau dispositif d'approvisionnement local, et au maximum biologique, des repas servis dans les lycées (de la compétence de la Région). Cet effort financier n'est pas négligeable.

Indique que la Région participe à la promotion des produits de qualité à travers la manifestation REGAL.

Estime que les Régions doivent introduire des actions de leur responsabilité économique.

Bruno LION, Directeur-adjoint à la Direction régionale de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt (DRAAF) Occitanie

Souligne que la complexité du dossier peut expliquer l'hésitation des pouvoirs publics.

S'il est de bon ton d'affirmer que le plan Ecophyto est un échec, il est désormais piloté par quatre ministères (agriculture, environnement, santé et recherche). La santé et l'exposition des populations constituent désormais un des axes importants du Plan.

Explique s'être rapproché de l'ARS et de la DREAL pour travailler sur la question de la santé face aux pesticides dans les zones d'interface (zones habitées proches des zones de vergers ou de vignobles). Les problèmes n'y sont pas correctement gérés. Si les agriculteurs qui épandent respectent la réglementation, les plaintes des particuliers sont désormais quotidiennes. Les particuliers ne se sentent pas protégés. Le monde agricole se sent par ailleurs en insécurité. Certains agriculteurs n'osent plus sortir les pulvérisateurs, car ils se font insulter par les habitants. Les ambiances de vie se détériorent dans les territoires.

Les frictions sont telles dans les zones d'interface qu'il conviendrait de développer des logiques de mises en responsabilité de tout un chacun. Le monde agricole devrait pouvoir identifier les efforts qu'il peut mener pour montrer qu'il entend les inquiétudes des citoyens.

Un dialogue territorial doit se mettre en place pour que les habitants comprennent les contraintes du monde agricole.

Des chartes locales négociées de bons comportements devraient être développées. Des expérimentations seront lancées en ce sens, notamment lorsque les champs sont à proximité de locaux ou d'habitations qui accueillent des jeunes enfants et des femmes enceintes.

Nourrit l'espoir que le bon sens l'emportera. La méchanceté naturelle du monde agricole n'existe pas.

Gérard BAPT

Est d'avis que le dialogue sera difficile en l'état.

Estime qu'il faudrait imaginer un passage plus rapide à l'agriculture biologique pour les champs proches des lotissements.

Dominique BOURGOIS, Service Communal d'hygiène et de santé de la Ville de Toulouse

Indique que plusieurs villes se sont engagées dans le plan « Zéro phyto » pour l'entretien des espaces verts.

Indique que le Service communal d'hygiène et de santé de la ville de Toulouse comprend un service de promotion de la santé et de prévention ainsi qu'un service santé environnement qui se préoccupe notamment de la santé de la petite enfance (enfants des crèches et des écoles maternelles et primaires).

Indique avoir travaillé, dans le cadre des marchés publics, sur les achats de produits d'entretien, mais aussi des couches-culottes pour les crèches, sur la qualité de l'air intérieur (en imposant un diagnostic aux établissements recevant des enfants de moins de 6 ans) et des jouets utilisés (sensibilisation des enseignants).

Indique que la Ville de Toulouse a signé un contrat local de santé avec l'ARS à la fin de l'année 2017 qui comporte un axe « environnement urbain favorable à la santé ».

Annonce que la charte d'engagement « Villes et Territoires Sans Perturbateurs Endocriniens » sera soumise à la délibération du conseil municipal de Toulouse en octobre 2018.

Engage d'autres villes à signer cette charte.

Rappelle que Toulouse fait partie depuis 25 ans du réseau français des villes santé de l'OMS. Ce réseau compte 90 villes en France et porte le sujet des perturbateurs endocriniens. La prise de conscience des techniciens communaux est réelle. La Présidente du réseau, élue de la ville de Rennes, effectue un lobbying auprès du Gouvernement pour faire valoir les actions menées par les communes qui contribuent à la protection des populations.

Gérard BAPT

Annonce que le conseil municipal de la ville de Saint-Jean votera, ce 4 juin, la charte d'engagement « Villes et Territoires Sans Perturbateurs Endocriniens ».

Clôture

André CIOLELLA

Président du Réseau Environnement Santé

Juge qu'il est important que les collectivités locales s'engagent dans la lutte contre les perturbateurs endocriniens.

Retient que les présentations scientifiques très riches du colloque ont confirmé les conséquences néfastes, déjà connues, des perturbateurs endocriniens. L'Occitanie est une des plus affectées par l'infertilité et les perturbateurs endocriniens. Le croisement des données présentées par l'ORS était à ce titre pertinent.

Estime qu'il est nécessaire de repenser les plans nationaux et régionaux pour faire reculer la réalité sanitaire des conséquences environnementales. L'infertilité pourrait être un indicateur de la réalité de la crise sanitaire dans la Région.

Annonce que le PRSE 4 pourrait porter sur la protection de la grossesse et de la petite enfance.

Souligne que le premier projet de stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens sera examiné le 6 juin. Le texte sera rendu public à la mi-juillet et le document final sera publié à la mi-septembre.

Annonce que Toulouse participera à la deuxième rencontre européenne des villes et territoires ans perturbateurs endocriniens.

Conclut sur le fait que la clé réside dans la mobilisation de la société sur l'environnement à laisser aux générations futures.

Nathalie FERRAND-LEFRANC

Remercie les participants et les intervenants.

Rappelle que les citoyens ont la responsabilité de s'engager (dans une association ou en politique) : un couple sur 5 est aujourd'hui concerné par un problème d'infertilité.

Le colloque est levé à 17 heures 10.