



Mémoire professionnel

Perturbateurs endocriniens et inégalités sociales de santé

Le cas des Maladies infantiles et des Phtalates

Projet encadré par Madame **Blanche LE BIHAN**
Sous la supervision de Monsieur **André CICOLELLA**

Laurine POULAIN

Master 1 Santé Publique, Sciences sociales et management

Année universitaire 2019-2020

Remerciements

Mes remerciements s'adressent à Monsieur André CICOLELLA, président du Réseau Environnement Santé, qui m'a accompagnée durant sept semaines. Je le remercie pour ses conseils avisés et pour la confiance qu'il m'a accordée dans la réalisation de ce mémoire de recherche.

Je tiens également à remercier Madame Christine RECEVEUR pour sa disponibilité et son écoute.

Enfin, j'adresse mes remerciements à Madame Blanche LE BIHAN, ma référente EHESP pour son soutien et son accompagnement dans la réalisation du projet de stage.

Liste des abréviations

ADEME : Agence de la transition écologique

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

APPA : Association pour la Prévention de la Pollution Atmosphérique

BPA : Bisphénol A

CO(S)V : Composés Organiques (Semi) Volatils

DOHaD : Developmental Origins of Health and Disease

DREES : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques

ECHA : European CHemicals Agency

ELFE : Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance

ESTEBAN : Étude de Santé sur l'Environnement, la Bio surveillance, l'Activité Physique et la Nutrition

FEES : Femmes Enceintes Environnement et Santé

HAS : Haute Autorité de Santé

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IREPS : Instance Régionale d'Éducation et de Promotion de la Santé

IRSET : Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail

ISAAC : International Study of Asthma Among Children

LERES : Laboratoire d'Étude et de Recherche en Environnement et Santé

MIH : Hypominéralisation des Molaires et Incisives

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

PE : Perturbateur Endocrinien

PELAGIE : Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance

PMI : Protection Maternelle et Infantile

POP : Polluant Organique Persistant

PPC(I) : Puberté Précoce Centrale (Idiopathique)

PVC : Chlorure de Polyvinyle

REACH : Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals

RES : Réseau Environnement Santé

SNPE : Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens

TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

TSLA : Troubles Spécifiques du Langage et des Apprentissages

WECF : Women in Europe for a Common Future

Liste des figures et tableaux

Figure n°1 : Les principales glandes endocrines du corps humain (Endocrine Society)

Figure n°2 : Sources d'exposition (ANSES)

Figure n°3 : Cibles physiologiques des perturbateurs endocriniens chez la femme et degré de contamination par les grandes familles de perturbateurs endocriniens organiques, étude ELFE (Santé Publique France)

Tableau n°1 : Etude ESTEBAN (Santé Publique France)

Figure n°4 : Courbes hypothétiques pour illustrer la relation dose-réponse du modèle seuil (A), non seuil (B), non monotone (C) et un exemple de dose-réponse non monotone observée sur les glandes mammaires après administration d'estradiol à des femelles ovariectomisées (D) (Vandenberg)

Tableau n°2 : Voies d'exposition des phtalates (Wang et al)

Tableau n°3 : Les substances prioritaires selon leur spectre de toxicité et leur utilisation (Endocrine Society)

Figure n°5 : Études épidémiologiques sur les associations entre l'exposition aux phtalates dans la maison et les maladies des voies respiratoires chez les enfants (Bornehag et al)

Figure n°6 : Lien entre contamination maternelle à la naissance et surpoids / obésité de l'enfant à 12 ans (Harley et al)

Figure n°7 : PE obésogènes et diabétogènes (Endocrine Society)

Figure n°8 : Changement de paradigme intégrant l'effet des polluants chimiques sur la progression des maladies métaboliques et de leurs conséquences cardiovasculaires (Nalbone, Cicolella, Laot,)

Tableau n°4 : Association entre métabolites de l'acide phtalique (phtalates) et développement langagier (Jones)

Figure n°9 : Association entre concentrations urinaires maternelles de phtalates (MBP et MBzP) et retard de langage chez l'enfant dans l'étude SELMA (Bornehag et al)

Figure n°10 : Association entre TDAH et concentrations de métabolites de phtalates par quintile (Engel et al)

Figure n°11 : Modes d'actions des principaux perturbateurs endocriniens sur les hormones thyroïdiennes (Demeneix)

Figure n°12 : Coefficients bêta, intervalles de confiance à 95 % et poids provenant de la régression de la somme pondérée des quantiles de l'indice de phtalate urinaire maternel et des hormones thyroïdiennes dans le sérum du cordon (Romano et al)

Figure n°13 : Association des phtalates sériques maternels prénataux (nanogrammes/millilitre) avec le volume testiculaire (millilitre) chez leurs fils adultes (Hart et al)

Figure n°14 : Association des phtalates sériques maternels prénataux (nanogrammes/millilitre) à la testostérone sérique totale (nanogrammes/millilitre) chez leurs fils adultes (Hart et al)

Figure n°15 : Les tissus de la sphère orale à la fois cibles et marqueurs d'exposition aux facteurs environnementaux (Babajko et al)

Figure n°16 : Le modèle-cadre de l'OMS relatif aux inégalités sociales et aux risques environnementaux (OMS)

Figure n°17 : Composés organiques semi-volatils dans l'air et la poussière de 30 écoles françaises : étude pilote (Raffy, Mercier, Blanchard et al)

Figure n°18 : Sources d'exposition aux PE (Le Parisien)

Figure n°19 : Les étapes clés du développement (Greck, Fenichel)

Figure n°20 : Prévenir l'exposition aux PE en périnatalité (Malvault, Ramblière)

Figure n°21 : Exemples de labels environnementaux (ADEME)

Figure n°22 : Modèle de Dahlgren et Whitehead (1991)

Figure n°23 : Modèle du Ministère de la santé et des services sociaux du Québec (2010)

Sommaire

| | |
|---|----|
| Introduction | 9 |
| Méthodologie | 11 |
| I. Les perturbateurs endocriniens à l'origine des maladies chroniques infantiles | 12 |
| A. Une problématique à contre-courant de la toxicologie classique : un changement de paradigme..... | 12 |
| 1. Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ? | 12 |
| 2. Les caractéristiques propres à ces substances | 14 |
| 2a. Une contamination généralisée | 14 |
| 2b. Un effet à faible dose | 16 |
| 2c. Un effet transgénérationnel | 17 |
| 3. La vulnérabilité particulière des enfants | 17 |
| 4. Politiques publiques et réglementations..... | 18 |
| B. Des liens établis entre perturbateurs endocriniens et maladies chroniques infantiles..... | 20 |
| 1. L'asthme | 21 |
| 2. L'obésité | 22 |
| 3. Les troubles cognitifs et les troubles du langage | 24 |
| 4. Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)..... | 25 |
| 5. L'hypothyroïdie | 27 |
| 6. La fonction reproductive..... | 28 |
| 7. L'hypominéralisation des molaires et des incisives (MIH) | 29 |
| II. Des inégalités environnementales : Un gradient social des PE ? | 30 |
| A. Une répartition inégale de la prévalence des maladies chroniques..... | 31 |
| 1. L'asthme | 32 |
| 2. L'obésité | 32 |
| 3. Les troubles cognitifs et les troubles du langage | 33 |
| 4. Le TDAH | 33 |
| 5. Le MIH..... | 33 |
| B. Des sources d'exposition plus présentes chez les populations défavorisées..... | 34 |
| 1. L'environnement bâti : le PVC | 34 |
| 2. L'air intérieur et les poussières | 35 |
| 3. L'alimentation..... | 36 |
| 4. Les produits de soins personnels..... | 36 |
| 5. Les produits ménagers | 37 |

| | |
|---|-----------|
| III. Perspectives d'action pour une réduction de l'exposition de la population aux PE.. | 38 |
| A. La situation de la Seine-Saint-Denis | 38 |
| B. La Protection Maternelle et Infantile : Un lieu d'action privilégié | 39 |
| 1. « Si la PMI n'est pas refondée en profondeur, elle sera « en voie d'extinction » dans 10 ans » | 39 |
| 2. La consultation préconceptionnelle : un levier stratégique pour prévenir l'exposition aux perturbateurs endocriniens | 40 |
| 3. Les recommandations à diffuser par les professionnels de la PMI..... | 41 |
| C. La promotion de la santé environnementale : une clé pour la réduction de l'exposition aux perturbateurs endocriniens | 42 |
| Conclusion | 45 |
| Bibliographie | 47 |

Introduction

“Il n’y a pas deux crises séparées, l’une environnementale, l’autre sociale, mais une seule et complexe crise socio-environnementale” (Pape François, Encyclique)

Les patients atteints de maladies chroniques telles que l’obésité ou le diabète sont les premières victimes du COVID-19. C’est pourquoi, depuis l’arrivée du virus en France, le Réseau Environnement Santé (RES) véhicule le message « Une épidémie peut en cacher une autre » permettant d’anticiper les conséquences d’une future épidémie infectieuse sur ces populations fragilisées par la maladie chronique. Au niveau international, l’ONU s’est également engagée à réduire la mortalité prématurée par maladies chroniques de 30% d’ici 2030.

Pour ce faire, il est nécessaire d’agir dès maintenant sur les perturbateurs endocriniens (PE), dont la responsabilité dans l’épidémie de maladies chroniques est aujourd’hui démontrée. En effet, selon le rapport de l’OMS et du PNUE, « Les PE ont la capacité d’interférer avec les tissus, le développement et le fonctionnement des organes et peuvent donc modifier la susceptibilité à différents types de maladies tout au long de la vie. Il s’agit d’une menace mondiale à laquelle il faut apporter une solution » (WHO, UNEP 2012). Plus spécifiquement, un PE est « une substance exogène ou un mélange de substances qui altère la ou les fonctions du système endocrinien et qui, par voie de conséquence, va avoir des effets délétères sur la santé d’un individu, sa descendance ou des sous-populations » (International Program on Chemical Safety, WHO 2002). On les retrouve dans la quasi-totalité des produits de consommation courante, à savoir les aliments ultra-transformés, les biberons, les contenants en plastique, les cosmétiques, les vêtements, la peinture...

Cependant, les maladies chroniques engendrées par les PE sont inégalement réparties selon le statut social, ainsi « l’obésité touche plus particulièrement les populations ayant les plus faibles revenus et les plus faibles niveaux d’éducation » (Chapelle 2020). Par ailleurs, le fœtus et l’enfant sont considérés comme les populations les plus vulnérables car leurs systèmes neuronaux et hormonaux sont encore en plein développement et les PE viennent altérer ce développement. Dès lors, il apparaît essentiel d’opérer une prévention efficace auprès des femmes enceintes et de leurs enfants. Or, la Protection Maternelle et Infantile (PMI) qui accueille aujourd’hui les publics les plus vulnérables (mais qui avait initialement un caractère universel) a perdu 25% de son budget en 10 ans (Chapelle 2020). Comme l’affirme la députée Michèle Peyron dans son rapport « Pour sauver la PMI, agissons maintenant ! », cette institution doit être refondée sur la prévention. Le RES, qui travaille en collaboration avec la PMI de Seine-Saint-Denis, précise qu’elle doit être refondée plus précisément autour de la question des PE, afin de faire régresser la progression des maladies chroniques infantiles et participer à la réduction des inégalités sociales de santé.

À destination des professionnels de la PMI de Seine-Saint-Denis, ce travail a pour but de servir de première grille de lecture dans la détection des pathologies liées aux PE. L’objectif est de faciliter cette détection et d’associer ces maladies à des sources d’exposition précises. Une fois

ces sources identifiées, les professionnels de santé pourront émettre des recommandations aux familles pour supprimer ces sources et ainsi réduire drastiquement l'exposition aux PE des populations les plus vulnérables.

Méthodologie

Pour répondre à la question de départ, il a d'abord été nécessaire de diviser la recherche en plusieurs étapes distinctes. Pour chacune de ces étapes de recherche, la revue de littérature a été élaborée à partir de plusieurs bases de données scientifiques : Science Direct, Cairn, MedLine, Google Scholar, et Oxford Academy.

Dans un premier temps et parce que les PE sont nombreux et ont un impact différent selon la substance, il a fallu se focaliser sur les PE les plus préoccupants au regard de leur volume de production et du niveau d'exposition de la population. Une distinction a été établie entre polluants organiques persistants (POP) et polluants organiques non persistants, qui sont deux "familles" de PE. Au terme de cette recherche, le choix s'est porté sur les polluants organiques non persistants pour deux raisons. D'une part, un certain nombre d'entre eux sont encore commercialisés via les produits de consommation. D'autres font l'objet de mesures d'interdiction ou de limitation d'emploi, mais leur présence dans des produits commercialisés antérieurement aux réglementations peut contribuer à la contamination de la population. D'autre part, contrairement aux POP, ils sont éliminés par l'organisme dans un délai d'une semaine maximum. Ainsi, il est possible pour les professionnels de la PMI d'agir sur les polluants organiques non persistants dès aujourd'hui et d'obtenir des résultats à court terme grâce à des solutions simples visant la suppression des sources d'exposition.

Dans un second temps, la recherche s'est focalisée sur le lien entre ces substances organiques non persistantes et les maladies chroniques infantiles. Cette recherche a pu aboutir à une liste des différentes pathologies liées aux PE (asthme, obésité...) afin de faciliter leur détection par les professionnels de la PMI. Ensuite, pour questionner l'existence d'un gradient social des PE, la recherche s'est orientée sur la répartition dans la population des maladies chroniques liées aux PE. En parallèle, parce que l'objectif est de supprimer ces PE à la source, une seconde liste visant les produits vecteurs de PE a été établie. Ainsi, la détection d'une maladie telle que l'asthme par exemple pourra être associée à une source d'exposition précise par les praticiens de la PMI de Seine-Saint-Denis.

Enfin, une dernière étape de la recherche a été consacrée aux perspectives d'action envisageables pour guider une réduction de l'exposition de la population aux PE. Cette étape s'est intéressée à la formation des professionnels de la PMI aux PE et aux recommandations à diffuser aux familles concernant les bonnes pratiques à adopter. L'objectif étant de parvenir à « l'empowerment » des publics les plus vulnérables sur les questions de santé environnementale.

I. Les perturbateurs endocriniens à l'origine de maladies chroniques infantiles

Au regard de leurs spécificités, la question des perturbateurs endocriniens (PE) rompt avec la toxicologie classique et signe alors un véritable changement de paradigme (A). S'il commence à y avoir des politiques publiques et une réglementation en vigueur pour encadrer ces substances, il est cependant démontré que l'exposition aux PE constitue toujours un facteur de risque important dans le développement de maladies chroniques infantiles (B).

A. Une problématique à contre-courant de la toxicologie classique : un changement de paradigme

1. Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?

« La probabilité est particulièrement élevée qu'un enfant qui naît aujourd'hui aura déjà été programmé pour un ou plusieurs troubles de son système endocrinien, et que dans le même temps la faune sur terre et dans les mers continuera de décliner et de disparaître ». Ces mots énoncés par Theodora Colborn dans son ouvrage « L'Homme en voie de disparition » font suite à la déclaration de Wingspread qui s'est tenue en juillet 1991 et qui est considérée comme le point de départ de la problématique des perturbateurs endocriniens (PE). Cette déclaration impulsée par 21 scientifiques, dont Theodora Colborn, stipule « qu'un grand nombre de produits chimiques de synthèse libérés dans la nature, ainsi que quelques composés naturels, sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris de l'Homme » (Wingspread). Même si certaines substances comme le DDT intéressent les scientifiques depuis les années 1950 et que l'affaire du distilbène fait exploser le sujet sur la scène scientifique et médiatique dans les années 1970 (Inserm), la déclaration de Wingspread pose la définition des PE et propulse la question au rang de problématique de santé publique majeure. Ce qui participera ensuite à l'émergence d'une prise de conscience populationnelle.

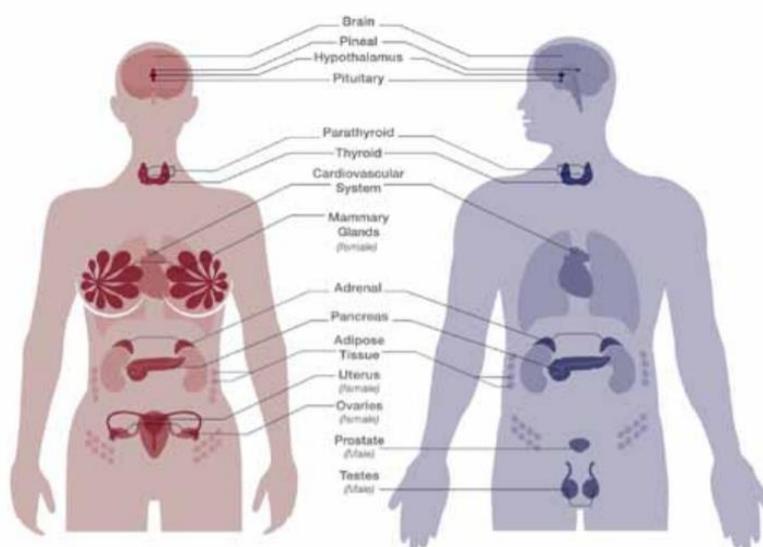


Figure n°1 : Les principales glandes endocrines du corps humain (Endocrine Society)

Un PE est « une substance exogène ou un mélange de substances qui altère la ou les fonctions du système endocrinien (figure n°1) et qui, par voie de conséquence, va avoir des effets délétères sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations » (International Program on Chemical Safety, WHO, 2002). Plusieurs notions sont particulièrement importantes dans cette définition pour pouvoir conférer le caractère « PE avéré » à un composé : il doit y avoir une interférence démontrée avec le système endocrinien, une toxicité observée en termes d'effets (maladie chronique, impact sur la fertilité...) mais surtout la preuve que le mécanisme interférant avec le système endocrinien est responsable de l'effet observé (le lien de causalité).

Ainsi, selon l'Inserm, le mécanisme d'action des PE consiste à « modifier la production naturelle de nos hormones naturelles (œstrogènes, testostérone) en interférant avec leurs mécanismes de synthèse, de transport ou d'excrétion » ; « mimer l'action de ces hormones en se substituant à elles dans les mécanismes biologiques qu'elles contrôlent » et « empêcher l'action de ces hormones en se fixant sur les récepteurs avec lesquels elles interagissent habituellement ».

On retrouve les PE dans la plupart des objets du quotidien (figure n°2) qui s'introduisent dans le corps humain à travers trois voies de contamination principales : l'alimentation, l'absorption cutanée et l'inhalation d'air (Wang, Zhu, et Kannan 2019).

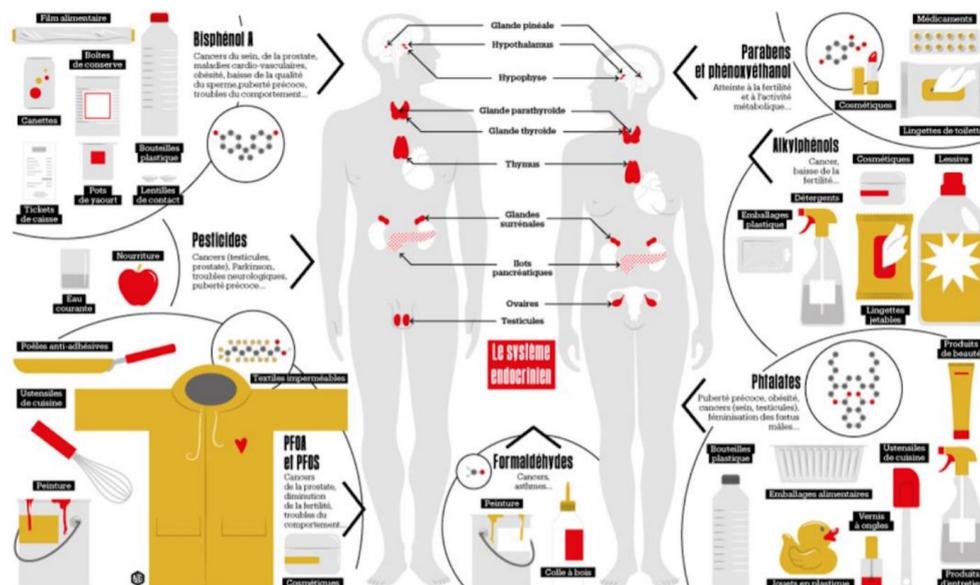


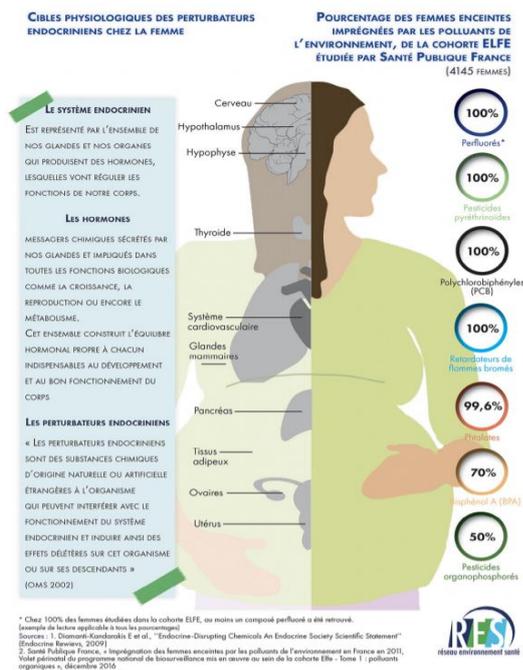
Figure n°2 : Sources d'exposition (ANSES)

Dans l'analyse de la question des PE, une distinction est faite entre polluants organiques persistants (POP) et polluants organiques non persistants. Les POP, comme leur nom l'indique,

persistent dans l'environnement, mais aussi dans l'organisme. En effet, en raison de leur lipophilie (affinité chimique avec les graisses), ils peuvent s'accumuler dans les tissus adipeux qui agissent alors comme un « réservoir de toxicité » (Yang et al. 2018). Au regard de la toxicité importante de ces substances (certaines d'entre elles peuvent vivre jusqu'à 30 ans dans le sol), certains POP ont été interdits ou limités en 2001 par la Convention de Stockholm. Par opposition à ces POP, les polluants organiques non persistants dont font partie les phtalates, les bisphénols (BP) ou encore le triclosan sont des composés qui ont un temps de demi-vie biologique court qui varie de moins de 24 heures à une semaine (Yang, Chunxue et al. 2018). Autrement dit, ces substances sont rapidement éliminées par l'organisme sous forme de métabolites, généralement dans l'urine, les fèces, le sébum ou la sueur. Dès lors, un enjeu important apparaît : en raison de ce temps de demi-vie biologique court, la suppression des sources de ces polluants organiques non persistants pourrait permettre de diminuer drastiquement la contamination de la population et d'obtenir sur une période relativement courte une diminution des maladies infantiles liées à ces PE. Aussi, par opposition au message anxiogène habituellement véhiculé sur la question des PE, il est à la fois possible d'agir et d'obtenir des résultats bénéfiques à court terme. C'est pourquoi ce rapport s'intéresse à cette famille de PE que sont les polluants organiques non persistants et plus particulièrement aux phtalates.

2. Les caractéristiques propres à ces substances

2a. Une contamination généralisée



Plusieurs études épidémiologiques françaises montrent l'ampleur de la contamination des femmes enceintes et de la population infantile aux PE, c'est le cas des études ESTEBAN (Étude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) (tableau n°1), ELFE (Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance) (figure n°3 : étude ELFE Cibles physiologiques des perturbateurs endocriniens chez la femme) et PELAGIE (Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance). Les résultats de la cohorte ELFE montrent notamment que 99,6% des femmes enceintes seraient contaminées par les phtalates.

Figure n°3 : Cibles physiologiques des PE chez la femme et degré de contamination par les grandes familles de PE organiques, étude ELFE (Santé Publique France)

Une étude de Becker et al. (2009) dresse également un constat alarmant concernant les phtalates : ils ont montré que tous les métabolites de phtalates ont été détectés dans des échantillons d'urine de 600 enfants allemands âgés de 3 à 14 ans. De plus, selon ESTEBAN, les contaminations des enfants pouvaient être jusqu'à 2 fois plus élevées que celles des adultes. Par ailleurs, il faut souligner que les femmes et les filles sont respectivement plus contaminées que les hommes et les garçons.

| Phtalate (mesuré par les métabolites) | Adulte Homme | Adulte Femme | Enfant 6-10 | Enfant 11-14 | Adolescent 12-17 | Garçon | Fille |
|--|-----------------|-----------------|------------------------|-----------------|---------------------|--------|-------|
| Di-Ethyl Phtalate (DEP) | 56,8 | 87,6 | 53,0 | 42,6 | 63,3 | 43,7 | 60,3 |
| Di-nButyl Phtalate (DnBP) | 20,5 | 30,6 | 36,0 | 22,1 | 19,5 | 24,4 | 28,5 |
| Di-isoButyl Phtalate (DiBP) | 32,6 | 45,5 | 65,2 | 37,8 | 36,6 | 41,3 | 53,9 |
| ButylBenzyl Phtalate (BBzP) | 6,5 | 10,1 | 12,7 | 8,1 | 8,4 | 9,6 | 10,1 |
| Di-EthylHexyl Phtalate (DEHP) | 18,3 | 26,4 | 42,1 | 22,9 | 17,4 | 26,7 | 28,6 |

Tableau n°1 : Etude ESTEBAN, (Santé Publique France)

Les études épidémiologiques sont habituellement conçues de la façon suivante : comparer une population exposée à la substance qui fait l'objet de l'étude et une population non exposée à celle-ci. Cependant, comme nous l'avons vu, la contamination par les PE touche l'ensemble de la population. Dès lors, une nouvelle difficulté d'analyse propre à la spécificité des PE apparaît. Pour pallier cette difficulté, les épidémiologistes qui s'intéressent aux PE divisent généralement la population d'étude en terciles (ou en quartiles) et comparent les terciles ou quartiles entre eux. Il s'agit ensuite d'observer dans quel tercile ou quartile survient l'effet des PE et d'associer cet effet au niveau de concentration retrouvé. En effet, la relation entre la dangerosité et la dose de PE absorbée par l'organisme n'est pas linéaire. En lien avec la question des faibles doses, Ana Soto, l'une des 21 scientifiques de Wingspread, démontre cette association non linéaire entre contamination au BPA et développement de tumeur mammaire (Montévil Maël et al. s. d.).

2b. Un effet à faible dose

Dans son objectif de réduction de l'exposition de la population, la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE) abandonne la logique de normes basées sur des seuils. Au contraire, elle vise la suppression des sources d'exposition en raison d'une particularité propre aux PE : les faibles doses. En effet, l'exposition à de faibles doses de PE suffit pour maintenir une toxicité importante (Coumoul 2016) : « Ces effets se manifestent pour des doses dix à cinquante fois inférieures à la dose journalière admissible (DJA), pourtant considérée comme très sûre » (Bousquet 2010).

Cette spécificité illustre un véritable changement de paradigme toxicologique car, en règle générale dans le domaine de la toxicologie, la dangerosité de certaines substances est engendrée par une exposition à de fortes doses. C'est ce que traduisent les valeurs NOAEL (No Observed Adverse Effect Level : la dose en dessous de laquelle on n'observe aucun effet) et LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level : la plus faible dose à partir de laquelle on observe un effet) (figure n°4). Ces valeurs seuils qui correspondent à la vision ancienne de la toxicologie résumée dans la formule de Paracelse « la dose fait le poison » n'ont donc de sens que pour les substances qui ne sont pas des PE.

En effet, le raisonnement scientifique sur les PE rompt avec cette logique car la relation dose-effet n'est plus linéaire. La SNPE a par ailleurs acté ce changement de paradigme : il ne s'agit plus de respecter un seuil, mais de diminuer l'exposition de la population. Ainsi, l'Endocrine Society « estime non seulement qu'il existe des preuves suffisantes à l'appui de ce phénomène, mais aussi qu'il est temps que les agences de santé publique modifient les paradigmes d'évaluation des risques et accordent une plus grande attention aux études qui identifient spécifiquement les effets à faible dose lors de l'examen des risques liés aux expositions chimiques » (Vandenberg 2014). Dès lors, la question des PE ne concerne plus la dose, mais bien la période d'exposition.

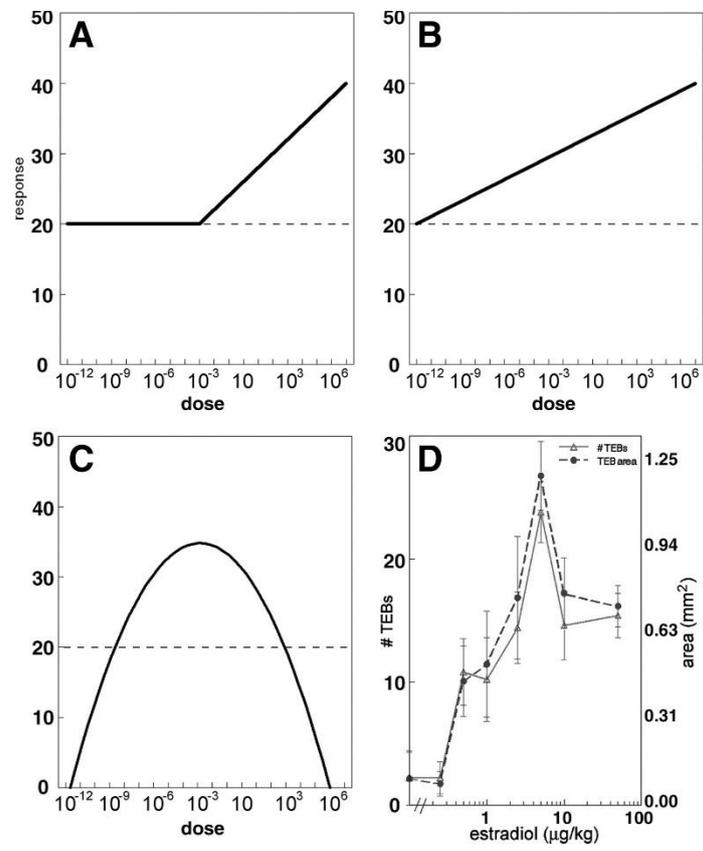


Figure n°4 : Courbes hypothétiques pour illustrer les relations dose-réponse du modèle seuil (A), non seuil (B), non monotone (C) et un exemple de dose-réponse non monotone observée sur les glandes mammaires après administration d'estradiol à des femelles ovariectomisées (D) (Vandenberg et al)

2c. Un effet transgénérationnel

Un PE est capable de traverser la barrière placentaire, il impacte donc directement le fœtus, mais il peut également avoir un effet transgénérationnel et ainsi contaminer la descendance de ce dernier (Skinner 2014) : « Cet effet transgénérationnel suggère l’hypothèse d’une programmation épigénétique : les perturbateurs endocriniens interféreraient avec le processus normal de méthylation de l’ADN et conduiraient à des anomalies de l’expression des gènes. Associées aux fonctions de reproduction, ces anomalies seraient ainsi transmises aux générations futures » (Duval, Simonot, 2010).

3. La vulnérabilité particulière des enfants

« On a estimé en 2012 que 26 % des décès infantiles et 25 % de la charge totale de morbidité des enfants de moins de cinq ans pourraient être évités par la réduction des risques environnementaux » (OMS | Ne polluez pas mon avenir ! L’impact environnemental sur la santé infantile s. d.). D’une manière générale, les enfants constituent la population la plus vulnérable face aux menaces de nature environnementale. Dans l’analyse de la question des PE, cette vulnérabilité est d’autant plus importante en raison du mécanisme même des PE. En effet, alors que les périodes prénatale et infantile sont les moments de la vie où les systèmes neuronaux et hormonaux sont en plein développement, les PE viennent perturber ce développement en se substituant aux messages initiaux. Ces périodes de croissance sont décisives pour l’organisme qui va donc avoir un taux d’absorption plus élevé (Buckley et al. 2019). En effet, « après la naissance c’est surtout l’alimentation qui va exposer le bébé, d’autant plus que proportionnellement celui-ci mange trois fois plus qu’un adulte ; il est donc trois fois plus exposé » (Salinier-Rolland et Simeoni 2017). De même, « les enfants, eu égard à leur développement et à leurs besoins, inhalent plus d’air qu’un adulte si on le rapporte à leur masse corporelle, sont plus au contact du sol et donc en contact avec les poussières domestiques et résidus toxiques » (John 2018). Ainsi pour les phtalates, les enfants apparaissent plus exposés que les adultes (tableau n°2).

| Exposure Route | Dust Ingestion | Dust Dermal Absorption | Personal Care Products (Dermal) | Diet | Indoor Air Inhalation |
|---------------------|----------------|------------------------|---------------------------------|------|-----------------------|
| Infants (<1 y *) | 1.12 | 0.001 | 0.0095 | - | 0.845 |
| Toddlers (1-3 y) | 1.7 | 0.0008 | 0.0059 | - | 0.423 |
| Children (3-11 y) | 0.468 | 0.0006 | - | 4.68 | 0.203 |
| Teenagers (11-18 y) | 0.291 | 0.0005 | - | - | 0.089 |
| Adults (>18 y) | 0.233 | 0.0002 | 0.013-0.49 | 1.03 | 0.07 |

* y = years old; “-” means not reported; data source: Tran and Kannan, 2015 [46].

Tableau n°2 : Voies d’exposition des phtalates (Wang et al)

En outre, le comportement spécifique des enfants vient accentuer davantage leur sensibilité aux PE. Ainsi, les résultats de l’étude précisent que « physiologiquement, les étapes du développement et les comportements des enfants peuvent contribuer à des niveaux d’exposition plus élevés » tel que le comportement dit “main-bouche” (Imprégnation de la population

française par les phtalates. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 s. d.). Dès lors, il apparaît primordial de protéger les enfants de ces substances, notamment au cours des 1000 premiers jours de vie qui est reconnue aujourd'hui comme une « période d'importance critique » selon l'UNICEF (Petite enfance 2018).

4. Politiques publiques et réglementations

Il existe un consensus scientifique établi autour de la question des PE et malgré une reconnaissance difficile, les institutions françaises et internationales semblent aujourd'hui s'accorder sur des plans d'action à adopter pour réduire l'exposition de la population à ces substances. Bien loin d'être un problème émergent, les scientifiques qui clament la dangerosité des PE se font entendre par les autorités politiques plus de vingt ans après la déclaration de Wingspread. En effet, la multiplication de rapports et stratégies adoptés par les gouvernements marque un changement de paradigme de l'état des connaissances vers une phase d'action. À l'échelle internationale, les deux rapports rédigés en 2009 et 2015 par l'Endocrine Society ont joué un rôle majeur dans la prise de conscience de l'ampleur du problème. Au-delà de faire un état des substances considérées comme perturbateurs endocriniens avérés, les rapports proposent une grille de lecture par pathologie. Ainsi, ils donnent à voir les conséquences directes des PE sur l'organisme : santé reproductive, troubles du comportement, cancer du sein et de la prostate, diabète ou encore obésité.

L'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD : Developmental Origins of Health and Disease) est un concept créé dans le but de promouvoir une meilleure considération de « l'environnement précoce sur la santé immédiate mais aussi future, qu'il s'agisse de l'environnement physique, chimique, nutritionnel ou encore psychosocial » (Inserm). En parallèle, ce concept s'intéresse aux mécanismes épigénétiques pour expliquer « comment l'environnement est susceptible de modifier des systèmes biologiques sur le long terme » (Inserm). L'origine environnementale des PE et leur impact majeur durant les 1000 premiers jours de la vie en font une problématique spécifique de la DOHaD. Ainsi, l'IS DOHaD (International Society of Developmental Origins of Health and Disease) propose une nouvelle vision de la santé dans laquelle s'inscrivent les PE.

La France a été le premier pays européen à prendre des décisions réglementaires pour les PE. En 2009, l'alerte sur le BPA dans les biberons est lancée par le RES. La mairie de Paris enclenche alors ce retrait du BPA et est suivie par de nombreuses municipalités. En avril 2010, une loi d'interdiction à l'initiative du Sénat est votée. Cette interdiction est étendue à l'ensemble de l'Union Européenne en novembre de la même année. En 2011, à l'initiative des députés, l'interdiction du BPA s'étend aux contenants alimentaires. Enfin, en 2014, la France adopte sa première Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE) impulsée par la demande du Réseau Environnement Santé (RES) formulée en 2012 lors de la conférence environnementale. Reconduite en 2019, la mise en place de cette stratégie offre à la France le statut de premier pays au monde à adopter une politique publique relative aux PE.

Les PE au sens large sont régis par le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals) établi par l'ECHA (Agence Européenne des produits CHimiques) qui entre en vigueur le 1er juin 2007. La réglementation actuelle des PE se fait par le classement en « substances extrêmement préoccupantes ».

Plus spécifiquement, les polluants organiques non persistants tels que les phtalates sont également réglementés à l'échelle européenne. Ainsi en 2016, quatre phtalates (BBP, DEHP, DBP et DIBP) intègrent le règlement REACH, mais seulement au titre de « substances reprotoxiques » et non au titre de « PE ». Au niveau européen, le projet de réglementation des phtalates est porté par la France et l'ANSES et une liste publiée par l'ECHA fait état des substances extrêmement préoccupantes (Liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation - ECHA s. d.).

Afin réduire l'exposition de la population à ces substances, l'UE établit une liste des sources dans lesquelles on retrouve des phtalates. Ainsi plusieurs directives apportent certaines restrictions à l'utilisation des phtalates dans les cosmétiques, les jouets, l'alimentation ou encore les dispositifs médicaux (B. Demeneix s. d.). La directive 2007/19/CE impose par exemple des restrictions à l'utilisation des dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires : le DIBP y est interdit et le DEHP, le DBP, le BBP, le DIDP et le DINP obéissent à des limites spécifiques. Pour les cosmétiques, le règlement européen n°1223/2009 interdit la commercialisation des cosmétiques contenant du DBP, du DEHP, du BBP, du DMEP, le mélange de phtalates en C5 et le mélange de phtalates en C7-C11. Les jouets et articles de puériculture fabriqués en PVC et contenant du DINP, du DEHP, du DBP, du DIDP, du DNOP et du BBP sont également interdits par la directive 2005/84/CE. Enfin, la directive européenne ROHS interdit le DEHP, le DBP, le BBP et le DIBP dans les isolants des câbles et fils électriques et limite leur utilisation à 0,1% dans les matériaux homogènes des appareils électriques et électroniques.

Malgré l'existence de cette réglementation, nous avons vu que l'on retrouve encore des concentrations de phtalates extrêmement élevées dans la population (chez 99,6% des femmes enceintes selon la cohorte ELFE). Nous allons voir au paragraphe suivant qu'aux niveaux de contamination de la population humaine ces substances sont responsables d'une partie de la prévalence des maladies chroniques infantiles.

B. Des liens établis entre PE et maladies chroniques infantiles

Les impacts sanitaires des PE touchent l'enfant comme l'adulte, après une exposition qui peut être, soit directe, soit indirecte (pendant la grossesse). Le tableau n°3 publié par l'Endocrine Society résume les différents impacts et les principaux PE mis en cause.

Dans cette partie, à titre d'illustration de la possibilité de faire régresser ces maladies en agissant sur leurs causes environnementales, il sera fait un focus spécifique sur les maladies infantiles liées aux phtalates comme l'asthme, l'obésité, les troubles cognitifs et du langage, la fonction reproductive, le TDAH (Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité)

et l'hypothyroïdie. Mais également le MIH (Hypominéralisation des Molaires et des Incisives), lié au BPA, mais plus récemment retrouvé après exposition au phtalate DEHP.

Il apparaît intéressant de noter que l'observation, au sein d'une famille, d'une maladie commune aux adultes et aux enfants peut être d'origine génétique, mais peut tout aussi bien être la conséquence d'un environnement partagé.

| Effets sanitaires | Principaux PE |
|--|---|
| Obésité, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires | BPA, Phtalates, TBT, arsenic, PBDE, APDFO, Dioxine TCDD, PCB, DDT |
| Reproduction féminine (Endométriose, Syndrome des Ovaires Polykystiques, insuffisance ovarienne) | BPA, Distilbène, Herbicides, PCB, pesticides, PFOA, Phtalates, Dioxine TCDD, Triclosan, Atrazine |
| Reproduction masculine (baisse de la qualité du sperme, malformations génitales) | Alkylphénols, BPA, DDE (métabolite du DDT), DES, Fongicides (vinclozoline, procymidone, prochloraz), Herbicides (linuron), Paracétamol, PCB (77,118,126,132), Phtalates (DEHP, BBP, DINP, DBP), Tributyl Etain, Polybromés, dioxine, Perfluorés |
| Cancers hormono-dépendants chez la femme : sein, endomètre, ovaire | BPA, Phtalates (DEHP, DBP, DEP, BBP), perfluorés (PFOA), Certains produits chimiques industriels, herbicides (Atrazine) et produits pharmaceutiques, dioxines, DDT et DDE, DES, |
| Prostate (Cancer, Hypertrophie) | Pesticides, insecticides, herbicides, Agent Orange, PCB, Alkylphénols, BPA et certains métaux lourds |
| Thyroïde (Hypo et Hyperthyroïdie) | PCB, PBDE, Phtalates (DEHP, DBP), perchlorate, chlorate, nitrate, thiocyanate |
| Effets neurodéveloppementaux, neuro endocriniens et neurocomportementaux (troubles cognitifs) | BPA, PCB, Phtalates (DEHP, BBP), certains pesticides organophosphorés dont le Chlorpyrifos |

Tableau n°3 : Les substances prioritaires selon leur spectre de toxicité et leur utilisation (Endocrine Society)

1. L'asthme

Selon le Global Burden of Disease 2010, l'asthme est la première maladie chronique infantile chez l'enfant âgé de 5 à 9 ans (Vos et al. 2015). Ces dernières décennies, l'incidence de cette maladie a considérablement augmenté, tout comme l'utilisation des produits chimiques industriels comme les phtalates (Shu et al. 2014). Ainsi aujourd'hui, de nombreuses études permettent d'établir un lien significatif entre exposition aux phtalates et incidence de l'asthme chez l'enfant. L'étude de Bornehag (C. G. Bornehag et Nanberg 2010) présente notamment une revue de l'ensemble des études qui associent l'exposition aux phtalates à l'asthme infantile (figure n°5). Il apparaît important de souligner que la plupart des résultats obtenus dans ces études mettent l'accent sur le PVC et les poussières en tant que principaux vecteurs de phtalates responsables de l'asthme infantile.

| Author and country | Study design | Population and age | Exposure | Health outcomes | Results |
|---|------------------------|---|--|--|---|
| Jaakkola <i>et al.</i> (1999) Oslo, Norway ^a | Prevalent case-control | 251 children with bronchial obstruction, 251 matched healthy controls (0-2 years) | Inspector observed PVC flooring in the home and a PVC index | Parental reported and doctor diagnosed bronchial obstruction used as case definition | Presence of PVC flooring and PVC index significantly associated to case status in adjusted analyses |
| Oie <i>et al.</i> (1999) Oslo, Norway ^a | Prevalent case-control | 172 children with bronchial obstruction, 172 matched healthy controls (0-2 years) | Inspector observed PVC flooring in the home and a PVC index and measurement of ventilation rate in the home | Parental reported and doctor diagnosed bronchial obstruction used as case definition | PVC index in combination with low ventilation rate significantly associated with case status in adjusted analyses |
| Jaakkola <i>et al.</i> (2000) Espoo, Finland | Cross sectional | 2568 children (1-7 years) | Parental reported (questionnaire) plastic wall material in the home | Questionnaire reports on lower respiratory tract symptoms | Plastic wall material significantly associated to airway symptoms in adjusted analyses |
| Bornehag <i>et al.</i> (2005a) Varmland, Sweden ^b | Cross sectional | 10 851 children (1-6 years) | Parental reported (questionnaire) PVC flooring in sleeping rooms | Questionnaire reports on doctor diagnosed asthma, rhinitis and eczema | PVC flooring in combination with water leakage in the home significantly associated to airway symptoms in adjusted analyses |
| Jaakkola <i>et al.</i> (2004) Nine cities, Russia | Cross sectional | 5951 children (8-12 years) | Questionnaire reports on recent installed surface materials | Questionnaire reports of asthma and wheezing | PVC and Linoleum flooring material significantly associated with airway symptoms in adjusted analyses |
| Bornehag <i>et al.</i> (2004) Varmland, Sweden ^b | Prevalent case-control | 198 cases with persistent asthma, rhinitis, and/or eczema, 202 controls without disease (2-7 years) | Concentration of selected phthalates in indoor dust and inspector observed flooring material in sleeping rooms | Doctor diagnosed asthma, rhinitis and eczema and IgE sensitization (RAST) | The concentration of DEHP in indoor dust as well as presence of PVC flooring significantly associated to case status and asthma in adjusted analyses. No association between phthalate exposure and IgE sensitization |
| Kolarik <i>et al.</i> (2008) Sofia, Burgas, Bulgaria | Prevalent case-control | 102 cases, 82 controls (2-7 years) | Concentration of selected phthalates in indoor dust | Cases defined as having wheezing, rhinitis and eczema | The concentration of DEHP in indoor dust significantly associated to case status as well as wheezing last 12 months in adjusted analyses |
| Larsson <i>et al.</i> (2009) Varmland, Sweden ^b | Cohort study | 4779 children (1-3 years at baseline and 6-8 years at follow up) | Parental reported PVC flooring in sleeping rooms at baseline | Questionnaire reported incident doctor diagnosed asthma at follow up | PVC flooring at baseline significantly associated with incident doctor diagnosed asthma in adjusted analyses |

^a The Oslo birth cohort study, Norway.

^b The Dampness in Buildings and Health study (DBH), Varmland, Sweden.

Figure n°5 : Études épidémiologiques sur les associations entre l'exposition aux phtalates dans la maison et les maladies des voies respiratoires chez les enfants (Bornehag *et al.*)

En outre, Shu *et al.* s'appuient sur une étude de 3 200 enfants suivis pendant 10 ans et précisent que ceux exposés au PVC de la chambre de leurs parents en période prénatale auraient 2,18 fois plus de risque de développer de l'asthme 10 ans plus tard que les enfants dont le sol de la chambre des parents est en bois. Cette étude compare en effet une exposition au PVC dans la chambre des parents à une exposition dans la chambre de l'enfant et conclut à un risque accru pour l'enfant avant la naissance : « dans cette cohorte, l'environnement postnatal ne joue pas un rôle aussi important que l'environnement prénatal » (Shu *et al.* 2014).

2. L'obésité

Il est aujourd'hui reconnu que l'alimentation et la sédentarité sont des causes majeures de l'obésité. Pourtant, selon la Déclaration de consensus d'Uppsala sur les contaminants environnementaux et l'épidémie mondiale d'obésité, ce point de vue généralement adopté ne suffit pas pour expliquer la situation épidémique de l'obésité (Lind Lars *et al.* 2016). En effet, pour les auteurs, les PE sont à considérer comme le premier facteur de risque de l'obésité (Nalbone, Cicoletta, et Laot-Cabon 2013). D'une part parce que l'alimentation d'origine industrielle contient elle-même des PE, mais également du fait de l'altération de l'action des hormones et de l'expression des gènes (Hatch *et al.* 2008). Alors que l'on compte aujourd'hui 110 millions d'enfants et adolescents obèses dans le monde (Yang, Chunxue *et al.* 2018),

plusieurs études démontrent une association entre l'exposition précoce à des substances chimiques perturbatrices du système endocrinien et l'obésité infantile. Par exemple, Harley (figure n°6) montre à partir d'une étude sur 345 enfants le lien entre contamination en début de grossesse et surpoids ou obésité de l'enfant à 12 ans pour plusieurs métabolites de phtalates (DEP, DBP, DEHP) (Harley et al. 2017). Une exposition aux phtalates à 6-8 ans est également positivement associée avec une prise de poids et un tour de taille plus important qu'une exposition ultérieure (7-13 ans).

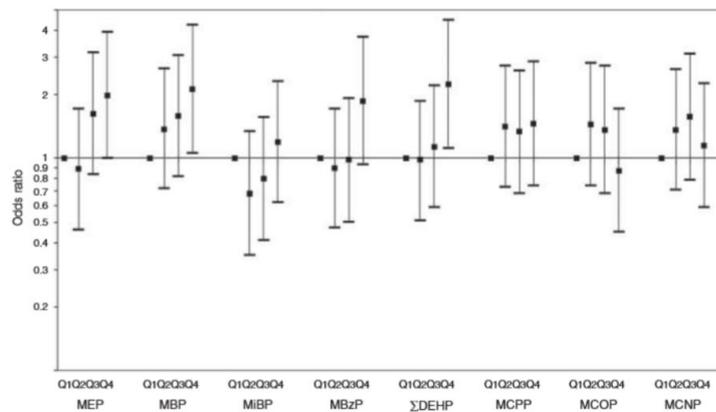


Figure n°6 : Lien entre contamination maternelle à la naissance et surpoids/obésité de l'enfant à 12 ans (Harley et al)

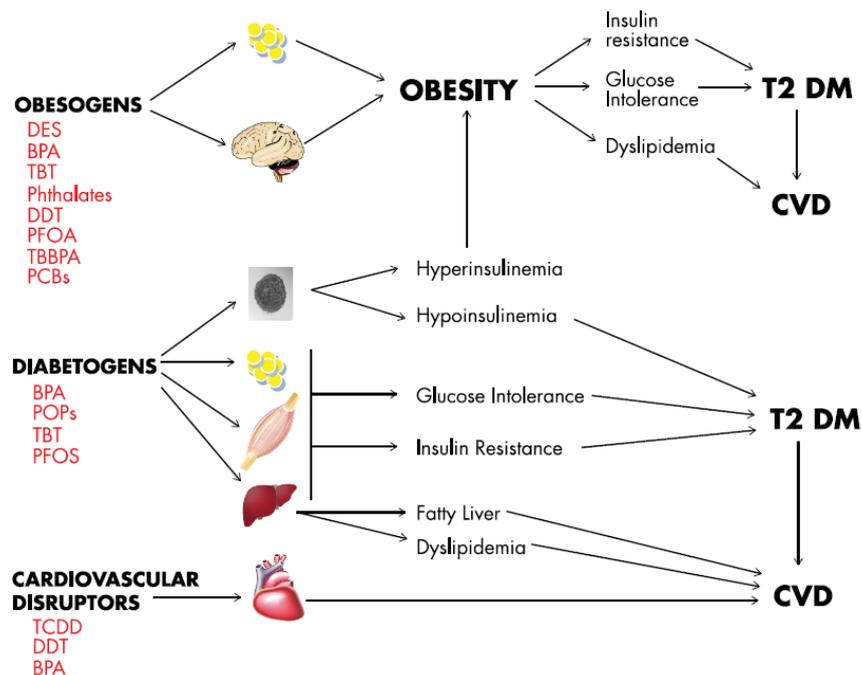


Figure n°7 : PE obésogènes et diabétogènes (Endocrine Society)

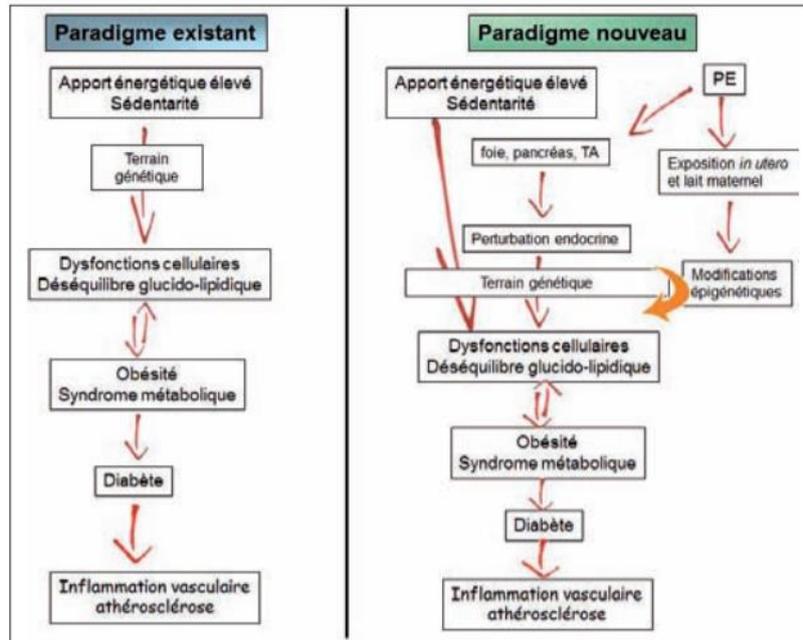


Figure n°8 : Changement de paradigme intégrant l'effet des polluants chimiques sur la progression des maladies métaboliques et de leurs conséquences cardiovasculaires (Nalbone, Cicolella, Laot)

3. Les troubles cognitifs et les troubles du langage

Le développement langagier est un élément crucial pour la construction sociale de l'enfant. Cependant, plusieurs études démontrent qu'une exposition aux phtalates est associée aux troubles du langage chez l'enfant. Ces troubles concernent soit un retard de langage, soit des capacités linguistiques plus faibles (C.-G. Bornehag et al. 2018; Jones et al. 2018).

L'étude de Bornehag (figure n°9) démontre que le retard de langage est nettement supérieur dans le quartile où les concentrations de phtalates (MBzP et MBP) sont les plus importantes (quatrième quartile). De plus, selon cette même étude, l'exposition prénatale à deux phtalates (DBP et BBP) peut augmenter de 25% à 40% le risque de connaître un retard de langage dans l'enfance (C.-G. Bornehag et al. 2018).

De la même manière, l'étude de Jones (tableau n°4) qui s'appuie sur 373 individus prouve le lien avec le métabolome (l'ensemble des métabolites de l'acide phtalique). En effet, l'étude conclut que les difficultés d'expression chez l'enfant sont associées de façon significative aux métabolites des phtalates retrouvés dans les cheveux maternels prélevés entre la 26ème et la 28ème semaine de grossesse, ce qui correspond à l'exposition cumulée sur les 3 mois précédents.

| Positively Associated with Expressive Language Score | | Negatively Associated with Expressive Language Score | |
|--|--------------------|--|--------------------|
| Metabolite | Univariate p-value | Metabolite | Univariate p-value |
| *Alanine Derivative | 0.003 | p-tert-Butylbenzoic acid (PTBBA) | 0.009 |
| *2-Bornanamine, N-methyl, peak 1 | 0.012 | Dipicolinic acid | 0.016 |
| Adipic Acid | 0.014 | Homoalanine | 0.019 |
| Stearic acid | 0.016 | *Orthoacetic acid | 0.022 |
| <i>Nonanoic acid</i> | 0.017 | Phthalic Acid | 0.022 |
| Salicylic acid | 0.022 | Methionine | 0.024 |
| *2-Bornanamine, N-methyl, peak 2 | 0.023 | Alpha-ketobutyric acid | 0.026 |
| *Nudifloric Acid | 0.023 | | |
| <i>Decanoic Acid</i> | 0.026 | | |

Tableau n°4 : Association entre métabolites de l'acide phtalique (phtalates) et développement langagier (Jones et al)

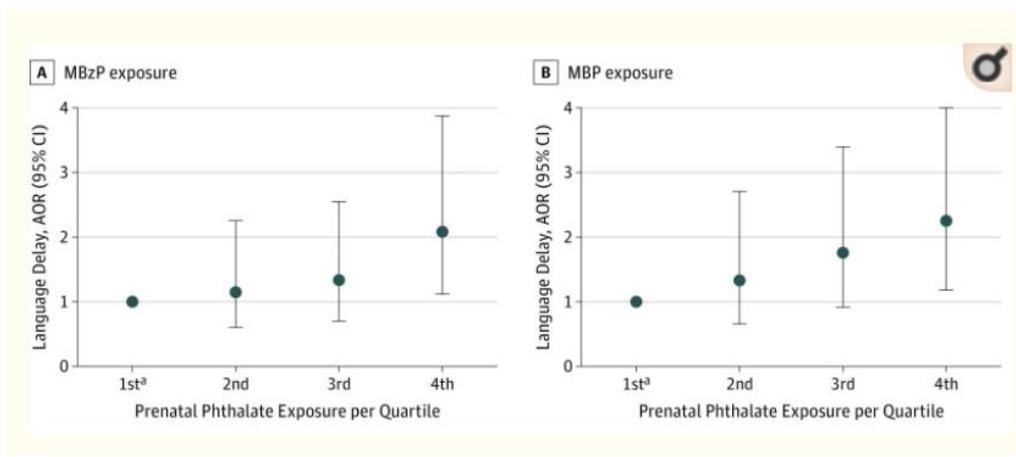


Figure n°9 : Association entre concentrations urinaires maternelles de phtalates (MBP et MBzP) et retard de langage dans l'étude SELMA (Bornehag et al)

Par ailleurs, une étude qui prend en compte 26 études de cohortes de naissance (dont 9 portent sur l'impact de l'exposition aux phtalates pendant la grossesse sur la cognition, 13 sur le neuro comportement et 4 sur la cognition et le neuro comportement) met en évidence que « l'exposition au phtalate de di (2-éthylhexyle), au phtalate de dibutyle, au phtalate de butylbenzyle et au phtalate de diéthyle pendant la grossesse a été associée à des scores cognitifs plus faibles et à un comportement plus préoccupant chez l'enfant. Des effets spécifiques au sexe sur le développement psychomoteur et comportemental ont été identifiés, en particulier l'impact de l'exposition aux phtalates sur le neuro comportement des garçons » (Zhang et al. 2019).

4. Le Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH)

En France selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la prévalence du TDAH chez les enfants serait de 3,5% à 5,6%. Alors que cette maladie constitue l'un des troubles neuro développementaux les plus courants dans l'enfance (Hu et al. 2017), de nombreuses études établissent une association significative entre la prévalence du TDAH et le tercile (ou quartile)

dont les concentrations de phtalates sont les plus élevées (Hu et al. 2017; Shoaff et al. 2019; Huang et al. 2019; Engel et al. 2018).

L'étude de Hu compare les concentrations de phtalates de 225 enfants avec TDAH à celles de 225 enfants sans TDAH. Au terme de l'étude, 8 métabolites de phtalates ont été retrouvés dans les urines des enfants. Ceux qui présentaient les niveaux les plus élevés de MEHHP, MEOHP et MEHP avaient respectivement 2,49, 2,77 et 2,03 fois plus de risque de développer le TDAH.

L'étude de Shoaff souligne que « l'augmentation des concentrations urinaires de la somme de 11 métabolites anti androgènes de phtalates a été associée à une augmentation des comportements inadaptés (comportement d'extériorisation, indice de symptômes comportementaux et troubles sociaux de développement), et à une diminution des capacités d'adaptation. Par exemple, un doublement des concentrations urinaires de métabolites de phtalates anti androgènes a été associée à un risque accru de comportement d'extériorisation (RR = 1,04 ; 95% IC : 1,01-1,08). Si les associations étaient généralement plus fortes chez les hommes, les différences entre les sexes n'étaient pas statistiquement significatives ».

L'étude de Huang montre que « les niveaux de MEHP urinaires de la mère ont été associés à des scores plus élevés pour les problèmes d'internalisation ($\beta = 0,028$ IC 95% : 0,0004, 0,055) et d'extériorisation ($\beta = 0,040$, IC 95% : 0,013, 0,066). »

L'étude de Engel montre également pour le DEHP que « les enfants des mères du quintile supérieur ont presque trois fois plus de risque de recevoir un diagnostic de TDAH que ceux du quintile inférieur » (Engel et al. 2018) (figure n°10). D'un point de vue de santé publique, cela signifie que si l'on fait passer les femmes du quintile le plus exposé vers le quintile le moins exposé, on diminue d'un facteur 3 le risque de développer la maladie.

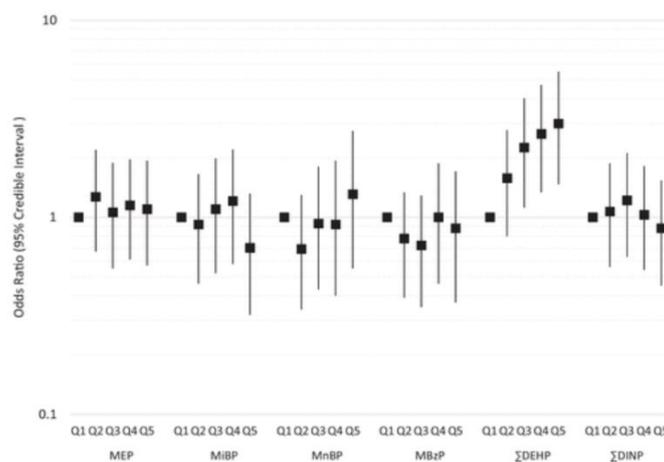


Figure n°10 : Association entre TDAH et concentrations de métabolites de phtalates par quintile. La relation est très significative pour la somme des métabolites du DEHP (Σ DEHP) (Engel et al)

5. L'hypothyroïdie

En France, trois millions de personnes sont touchées par l'hypothyroïdie (Berthélémy 2015), maladie qui se caractérise par une diminution ou absence de production des hormones thyroïdiennes. Ces hormones gouvernent les grandes fonctions physiologiques de l'organisme et ont un rôle majeur dans la croissance et le développement, notamment au niveau du système nerveux central et des os (Berthélémy 2015). Elles régulent ainsi les processus vitaux du développement précoce du cerveau, mais ne sont pas complètement fonctionnelles jusqu'au milieu de la grossesse (de 18 à 20 semaines) (B. A. Demeneix 2019) (figure n°11).

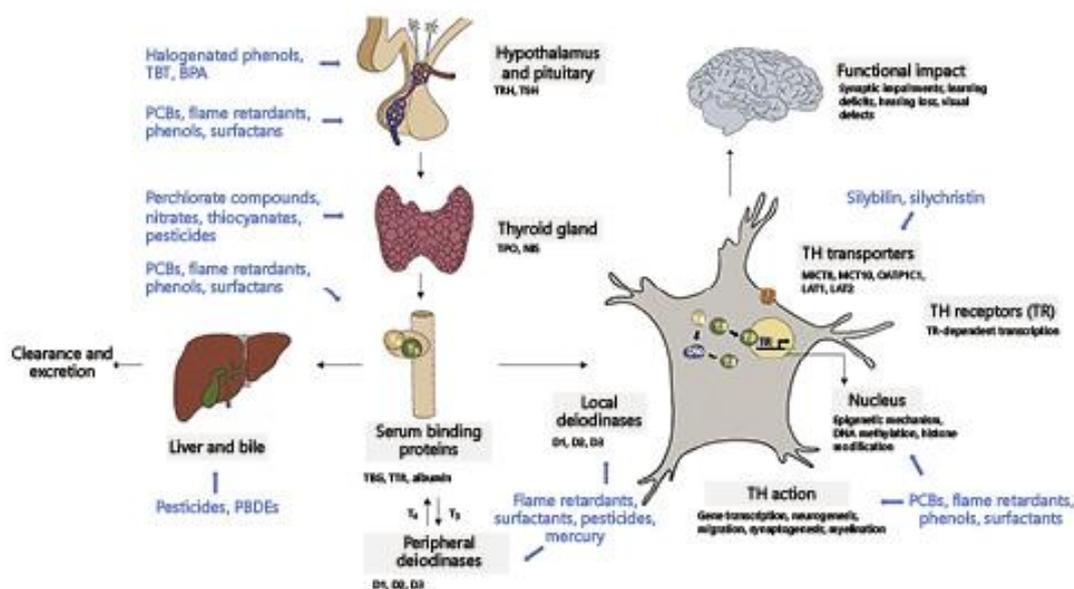


Figure n°11 : Modes d'action des principaux Perturbateurs Endocriniens sur les hormones thyroïdiennes (Demeneix)

L'enfant dépend donc de la thyroïde maternelle en période prénatale. Cependant, plusieurs PE viennent altérer le fonctionnement de cette hormone. Ainsi les actions du BPA et des phtalates sur la thyroïde sont respectivement corrélées avec le TDAH (B. A. Demeneix 2019) et un taux plus faible d'hormone thyroïdienne TT4 (Gao et al. 2017).

Entre 2003 et 2006, l'étude de Romano et al. s'est intéressée à neuf phtalates prélevés dans les urines de femmes entre la 16ème et la 26ème semaine de grossesse. Grâce à l'utilisation d'un index pour 9 métabolites de phtalates, les auteurs ont pu mettre en évidence que, plus les concentrations de phtalates augmentent, plus celles des hormones TSH et TT4 diminuent (Romano et al. 2018) (figure n°12).

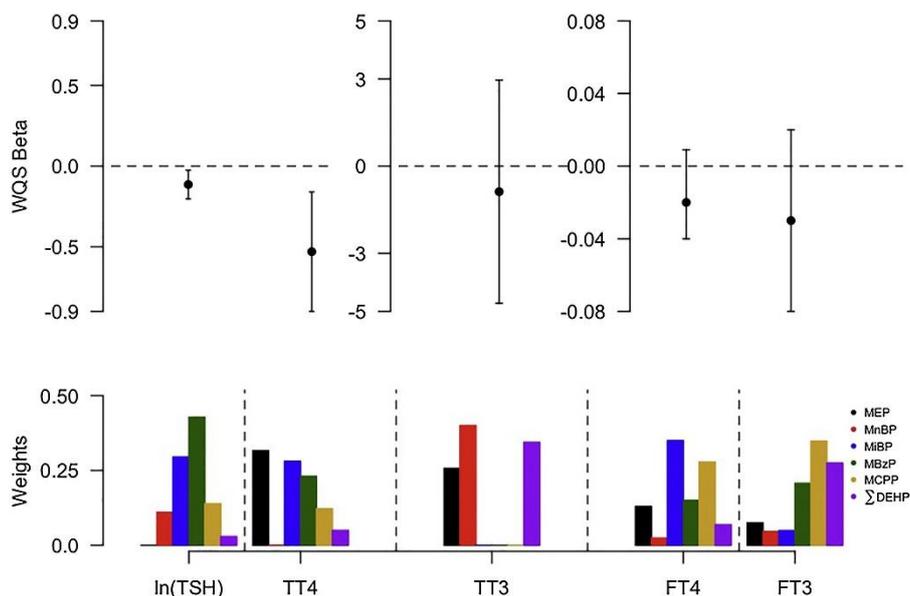


Figure n°12 : Coefficients bêta, intervalles de confiance à 95 % et poids provenant de la régression de la somme pondérée des quantiles de l'indice de phtalate urinaire maternel et des hormones thyroïdiennes dans le sérum du cordon (Romano et al).

6. La fonction reproductive

- Filles : Puberté précoce

La puberté précoce centrale (PPC) se présente sous deux cas de figure : soit la cause est identifiée et il s'agit généralement de lésions du système nerveux central (tumeur ou malformation), soit la cause n'est pas identifiée et on parle alors de puberté précoce centrale idiopathique (PPCI) (Le Moal et al. 2017). Dans ce cas et afin d'en déterminer la cause, une étude menée par Santé Publique France a émis l'hypothèse des PE en tant que cause principale de l'incidence de la puberté précoce. À l'issue de l'étude est apparue une « hétérogénéité spatiale structurée (écarts d'incidence de 1 à 12 chez les filles), géographiquement concordante, avec des surincidences marquées en Midi-Pyrénées et Rhône-Alpes ». Si aucune association claire entre PE et puberté précoce n'est énoncée dans l'article, il apparaît important de noter que ces régions, où les cas sont dix fois plus nombreux que dans les autres régions françaises, sont aussi celles qui semblent les plus touchées par les PE (France Bleu).

- Garçons : Volume testiculaire et testostérone

Chez le garçon, il existe un effet similaire concernant le volume testiculaire. En effet, l'étude de Hart a cherché à corréler l'exposition prénatale aux phtalates avec le volume testiculaire à l'âge adulte (figure n°13), les caractéristiques du sperme et les concentrations sériques d'hormones de reproduction (figure n°14). Le sérum maternel a été prélevé à 18 et 34 semaines de gestation puis stocké à -80° avant d'être analysé pour 32 métabolites de phtalates. « Les mesures de métabolites de phtalates dans le sérum maternel prénatal étaient disponibles pour 185 et 111 hommes, qui ont fourni respectivement du sérum et du sperme » (Hart et al. 2018).

Au terme de l'étude, les métabolites des phtalates de haut poids moléculaire (DEHP et DiNP) étaient inversement associés au volume testiculaire (Hart et al. 2018).

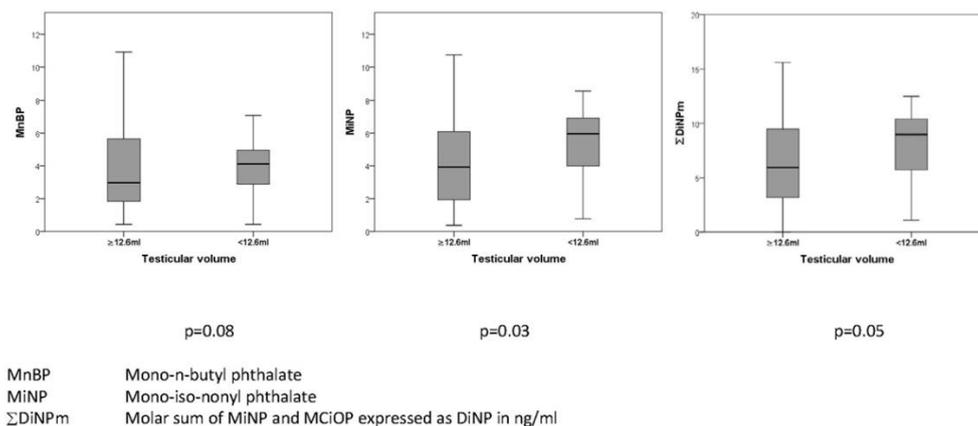


Figure n°13 : Association des phtalates sériques maternels prénataux (nanogrammes/millilitre) avec le volume testiculaire (millilitre) chez leurs fils adultes (Hart et al)

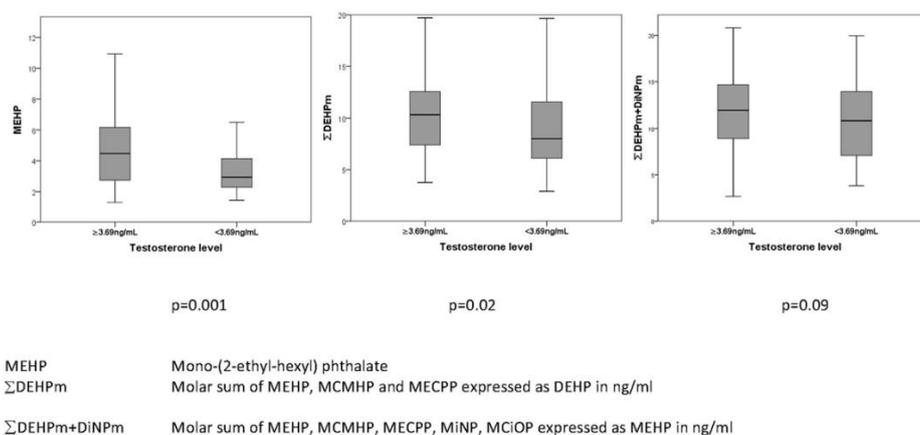


Figure n°14 : Association des phtalates sériques maternels prénataux (nanogrammes/millilitre) à la testostérone sérique totale (nanogrammes/millilitre) chez leurs fils adultes (Hart et al)

7. L'hypominéralisation des molaires et des incisives (MIH)

L'exposition animale révèle que l'exposition pendant la grossesse est déterminante pour le BPA : « Chez le rat, les défauts de l'émail d'animaux exposés au BPA à faible dose durant la vie fœtale présentent de nombreuses similarités avec l'émail des enfants présentant une MIH » (Babajko et al. 2020). C'est un effet observé dans une fraction importante de la population infantile, facilement diagnostiqué et qui est un signal plus large d'une exposition aux PE (car il ne concerne plus seulement le BPA, mais également le phtalate DEHP). En effet, selon Giuca, cet effet concerne en moyenne 14,2% (entre 0,5 et 40,2%) des enfants dans le monde (Giuca et al. 2020). Il apparaît alors important de s'intéresser au MIH en référence aux futures maladies de l'adulte (figure n°15).

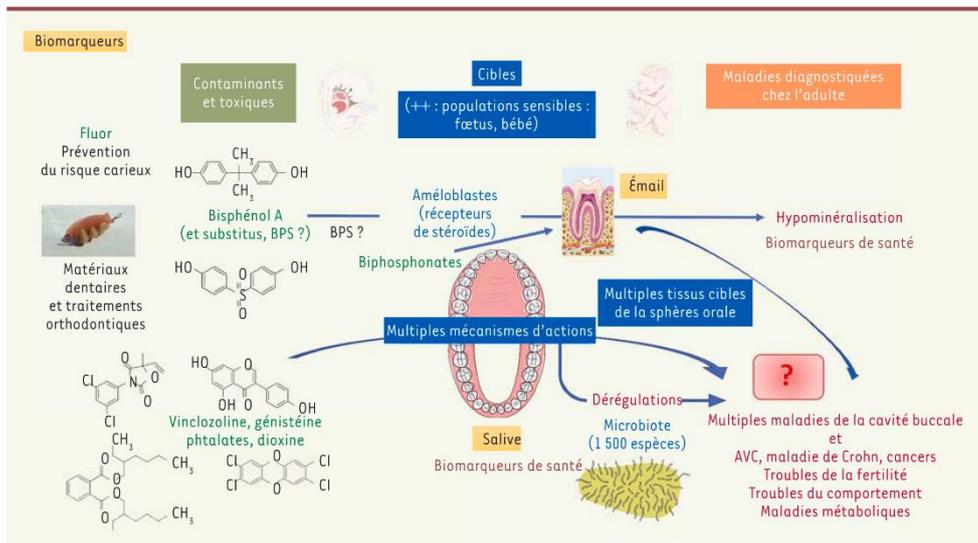


Figure n°15 : Les tissus de la sphère orale à la fois cibles et marqueurs d'exposition aux facteurs environnementaux (Babajko et al)

Si la responsabilité des PE dans l'apparition des maladies chroniques infantiles est aujourd'hui prouvée, une question reste en suspens : il s'agit de la répartition dans la population de la prévalence de ces maladies. En effet, alors que la France fait partie des pays où les inégalités sociales de mortalité et de santé sont les plus élevées en Europe occidentale (Lang 2016), les inégalités d'exposition aux PE sont encore très peu renseignées. Aussi, au regard du véritable enjeu de santé publique que constitue la question des PE, il apparaît légitime de se demander si certains groupes de population sont plus exposés que d'autres, confirmant ainsi l'hypothèse des inégalités environnementales (Larrère, Emelianoff, et Cementeri 2017).

II. Des inégalités environnementales : un gradient social des PE ?

La responsabilité des PE dans la prévalence des maladies chroniques est aujourd'hui démontrée. Par ailleurs, ces dernières impactent la population de façon disproportionnée selon le milieu social (A). Ces deux affirmations nous permettent donc d'émettre l'hypothèse qu'il existe un gradient social des PE, qui pourrait aisément régresser en supprimant les sources d'exposition (B).

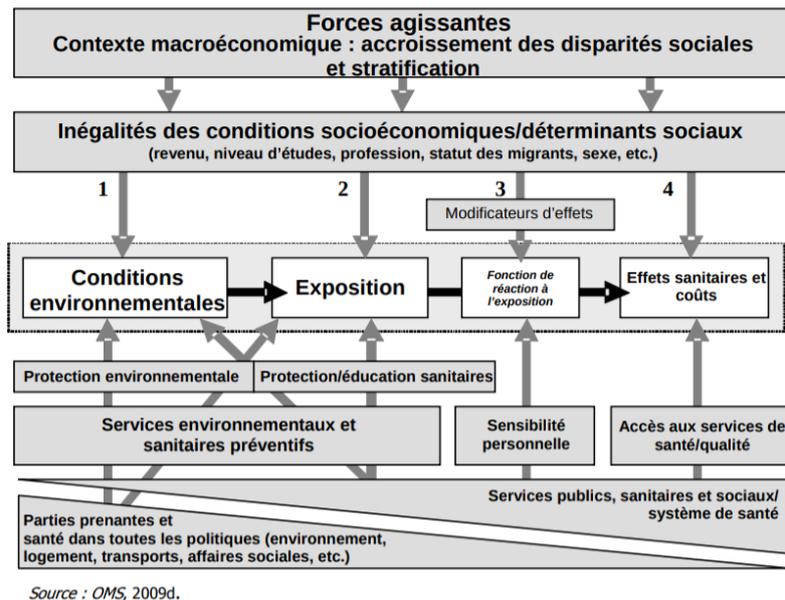


Figure n°16 : Le modèle-cadre de l'OMS relatif aux inégalités sociales et aux risques environnementaux (OMS)

A. Une répartition inégale de la prévalence des maladies chroniques

Bien que les dégradations de l'environnement soient globales, « les effets sur la santé et le bien être des dommages environnementaux ne sont pas équitablement répartis entre les groupes sociaux » (Larrère, Emelianoff, et Cementeri 2017). Ainsi, les inégalités environnementales peuvent se définir comme « les inégalités d'exposition aux risques environnementaux (figure n°16), exposition qui est jugée « disproportionnée » quand certains groupes sociaux ou certaines catégories sociales en souffrent plus que d'autres de façon significative » (Larrère, Emelianoff, et Cementeri 2017). Alors qu'elle constituait le fondement du travail de la commission Brundtland (1983-1987), la relation « social-environnement » est aujourd'hui peu présente dans les politiques publiques (Laurent 2015). Cette notion d'inégalités environnementales peut prendre plusieurs formes : elles concernent les inégalités distributives des politiques environnementales, les inégalités dans la participation aux politiques publiques et les inégalités d'exposition, de sensibilité et d'accès (Laurent 2017).

La question des PE obéit à cette dernière forme d'inégalité environnementale. Plusieurs études montrent que l'origine sociale et ethnique détermine l'exposition à certains PE (Sexton 1997; Wenzel et al. 2018). Ainsi, « la plus grande différence a été observée pour le MEP qui était 62% plus élevé chez les Afro-Américains » (Wenzel et al. 2018). De la même manière, le niveau d'éducation de la mère se trouve être un facteur prédictif important de l'exposition aux phtalates : à mesure que le niveau d'éducation maternel augmente, les concentrations de quatre métabolites de phtalates diminuent (MBP, MBzP, MiBP, MEP). Ainsi, plusieurs facteurs de risque d'une exposition importante aux phtalates ressortent : « les concentrations de phtalates étaient plus élevées chez les femmes Afro-Américaines, moins instruites, célibataires, ayant un IMC plus élevé et/ou un faible revenu » (Wenzel et al. 2018). Ce qui prédispose alors certaines populations aux maladies chroniques.

Les inégalités sociales de santé sont d'ordre socio-économique, géographique, mais aussi ethnique. Aux États-Unis notamment, l'ethnie est considérée comme un déterminant social clé de la santé en raison de « son association durable avec les opportunités et les ressources sociales et économiques » (Mehta, Lee, et Ylitalo 2013). Les inégalités sociales de santé se construisent tout au long de la vie et peuvent se cumuler. Aussi, l'approche territoriale des inégalités sociales de santé permet de révéler que les départements les plus pauvres de France accueillent généralement les populations les plus vulnérables, créant ainsi un cumul des inégalités sociales (Deguen 2010). Aussi, « ces inégalités, qu'elles soient géographiques, socioculturelles ou économiques, constituent un cumul de risque se prolongeant par des inégalités d'exposition aux éléments pathogènes. C'est particulièrement vrai pour les pathologies chroniques » (Caniard, président de la Mutualité Française). D'une manière générale, il existe des différences socio-économiques dans la prévalence des maladies chroniques. Ainsi, on rapporte dans plusieurs études une prévalence plus élevée des maladies chroniques dans le groupe d'éducation inférieure (Dalstra et al. 2005).

1. L'asthme

En 2010 en France, la prévalence de l'asthme chez les enfants de 12 ans et les adolescents de 16 ans s'élevait à 9% (Delmas et al. 2009), ce qui en fait la première maladie chronique infantile. De plus, il apparaît important de souligner que l'asthme est sous-évalué dans 12% des cas et sous-traité dans 16% des cas (Badeyan et Guignon 2002). L'influence du niveau socioéconomique sur le risque de développer l'asthme a fait l'objet de plusieurs études. D'une manière générale et selon l'étude ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), la prévalence de l'asthme et des allergies chez l'enfant peut être très élevée dans les zones non aisées aux conditions socio-économiques défavorables. En effet, le risque d'asthme et de rhinite diminue à mesure que le statut socio-économique augmente (Almqvist, Pershagen, et Wickman 2005). En outre, parmi les enfants asthmatiques, les cas d'asthme sévère sont plus fréquemment rencontrés chez les enfants issus d'un faible groupe socioéconomique (SES) que chez les enfants issus d'un groupe socio-économique élevé (respectivement 40% et 16%) (Mielck, Reitmeir, et Wjst 1996).

2. L'obésité

Dès l'âge de 6 ans, les indicateurs de santé et les habitudes de vie rendent compte de fortes disparités selon le milieu social. En 2013, une étude de la DREES (Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques) montre que l'obésité concerne 6% des enfants d'ouvriers contre seulement 1% des enfants de cadres. En outre, « les habitants des quartiers dont le revenu moyen appartient au quartile le plus pauvre ont un risque deux fois plus élevé d'être obèse que ceux des quartiers les plus riches » (Chauvin, Parizot 2009). On sait aujourd'hui que l'obésité entraîne une augmentation du risque de développer du diabète ou des maladies cardiovasculaires. Or ces maladies chroniques font elles aussi état d'un net gradient social. Aux États Unis, où les inégalités sociales sont extrêmement marquées, « le risque de

développer du diabète est estimé à 66% plus élevé pour les Hispaniques et 77% plus élevé pour les Afro-Américains » (Ruiz et al. 2018). Plus particulièrement, si l'on se réfère à la question des PE obésogènes et diabétogènes, cette même étude précise que « parmi les Latinos, les Afro Américains et les personnes à faible revenu, de nombreuses études ont signalé une exposition significativement plus élevée aux PE diabétogènes, biphényles polychlorés, pesticides organochlorés, constituants chimiques multiples de la pollution atmosphérique, bisphénol A et phtalates. Cette revue révèle que l'exposition inégale aux PE peut être un nouveau contributeur aux disparités du diabète ».

3. Les troubles cognitifs et les troubles du langage

Marqueur social connu, les troubles du langage traduisent l'impact des inégalités sociales sur les performances scolaires. En effet, alors que le retard de lecture touchait en moyenne 12,7% des enfants en 2008, ce taux s'élevait à 24,2% dans les écoles des secteurs défavorisés et seulement 3,3% des secteurs privilégiés (Fluss et al. 2008). Par ailleurs, dans le cadre de la cohorte ELFE, une étude qui s'intéresse aux inégalités sociales de santé à travers le développement langagier souligne que : « le diplôme de la mère apparaît comme une variable très forte pour le développement du langage avec un gradient très net. Les enfants des femmes plus éduquées ont une volumétrie plus forte » (Les écarts se creusent chez les enfants de la cohorte Elfe 2018).

4. Le TDAH

Selon la HAS en 2011, la prévalence du TDAH en France chez les enfants âgés de 6 à 12 ans variait de 3,5 à 5,6% (Laëtitia 2014). Malgré ce taux, peu d'études renseignent la répartition du TDAH selon le sexe, l'âge et le statut socio-économique. En effet, le diagnostic de la maladie est complexe à établir en raison de « l'apparition fréquente de comorbidités telles que les troubles de l'apprentissage, troubles du comportement et troubles anxieux » (Mental retardation and developmental disabilities research reviews). Cependant, une étude norvégienne menée en 2011 par la clinique Child and Adolescent Mental Health signale que les familles dont les enfants présentaient la maladie étaient moins instruites et avaient davantage besoin des services de protection de l'enfance (Duric et Elgen 2011).

5. Le MIH

Contrairement au TDAH, les inégalités sociales de santé sont plus marquées pour le MIH comme l'atteste plusieurs études internationales. Parmi les enfants diagnostiqués avec un MIH, 52,2 % présentaient des caries contre 17,9 % des enfants sans MIH (Wuollet et al. 2018). Une autre étude indienne rapporte un chiffre similaire : « des caries ont été observées dans plus de 50 % des dents touchées par le MIH » (Krishnan, Ramesh, et Chalakal 2015). Or, il existe une

association positive entre la prévalence du MIH et/ou les caries et un statut socioéconomique plus faible (Balmer et al. 2012; SH Ahmad et al 2019; Wuollet et al. 2018).

« Les différentes inégalités se cumulent et se renforcent les unes les autres : la vulnérabilité des plus démunis ne résulte pas seulement de leur localisation matérielle mais aussi de ce qu'ils ont moins de possibilités de s'opposer au danger ou que celui-ci les frappera plus violemment du fait d'une moindre résistance physique ». Ici, Catherine Larrère dresse le cercle vicieux des inégalités sociales de santé : du fait de leur vulnérabilité, les populations défavorisées sont à la fois plus à risque en ce qui concerne les maladies liées aux PE, mais également plus exposées aux sources de ces derniers.

B. Des sources d'exposition plus présentes chez les populations défavorisées

Le message anxiogène qui concerne la question des PE consiste classiquement à dire qu'ils sont omniprésents dans l'environnement et l'Homme et que l'on ne peut échapper à leur impact. Or les PE que nous avons choisi d'étudier, à savoir les polluants organiques non persistants comme les phtalates, sont des PE qui ont un temps de demi-vie biologique (temps nécessaire pour que la concentration initiale diminue de moitié) court, ils sont donc plus rapidement éliminés par l'organisme. Ainsi, la suppression des sources des phtalates pourrait permettre de réduire drastiquement l'exposition de la population à ces polluants et par conséquent réduire la prévalence des maladies chroniques à relativement court terme. Dès lors, il s'agit de repérer quelles sont ces sources pour guider l'action des professionnels de santé vers une réduction efficace de l'exposition. En outre, il existe un gradient social plus ou moins important pour certaines d'entre elles :

1. L'environnement bâti : Le PVC

« C'est seulement récemment que la communauté scientifique a commencé à examiner l'association entre environnement bâti et santé humaine comme une interaction complexe entre les occupants du bâtiment (qui ils sont et ce qu'ils font) et un éventail de facteurs physiques, chimiques, biologiques et socio-économiques ». Les phtalates sont utilisés dans la fabrication du PVC (Chlorure de Polyvinyle) pour rendre la matière flexible. Souple, léger et bon marché, le PVC a connu un essor important et est aujourd'hui la troisième matière plastique la plus utilisée dans le monde (L'Elémentarium). Malgré ses avantages, l'utilisation du PVC n'est pas sans conséquence pour la santé des enfants. En effet, il existe une association significative entre l'exposition au PVC et l'asthme infantile. Selon l'étude de H. Shu, les enfants exposés au PVC de la chambre de leurs parents en période prénatale auraient 2,18 fois plus de risque de développer de l'asthme 10 ans plus tard que les enfants dont le sol de la chambre des parents est en bois (Shu et al. 2014). L'étude compare en effet une exposition au PVC dans la chambre des parents à une exposition dans la chambre de l'enfant et conclut à un risque accru pour l'enfant avant la naissance : « dans cette cohorte, l'environnement postnatal ne joue pas un rôle aussi important que l'environnement prénatal ».

2. L'air intérieur et les poussières

« L'air intérieur que nous respirons 80% du temps est 5 à 7 fois plus pollué que l'air extérieur et on y retrouve plus de 900 substances chimiques » (ADEME s. d.). Le foyer familial n'est pas le seul environnement pollué par les phtalates. À l'école, où les enfants passent en moyenne 16% de leur temps, 5 phtalates ont été retrouvés dans l'air et la poussière de 30 écoles françaises (16 maternelles et 14 primaires) (Raffy et al. 2017) (figure n°17). Là encore, la présence de sol en PVC (dans 70% des classes) explique les importantes concentrations de phtalates prélevées dans la poussière. De plus, « en comparaison avec 30 logements, les concentrations trouvées à l'école sont trois fois plus importantes pour les DiBP et DBP, cinq fois plus pour le DEHP, huit fois plus pour le DiNP et douze fois plus pour le BBP ». Ainsi, dans l'habitat ou à l'école, l'enfant est exposé aux phtalates qui constituent un facteur de risque important dans le développement de l'asthme. Cependant, si tous les enfants sont exposés aux polluants retrouvés dans les écoles, on retrouve des niveaux de PCB (polychlorobiphényles) plus élevés dans la poussière domestique des personnes ayant un niveau de qualification relativement faible à la sortie de l'école que chez les personnes ayant un niveau d'éducation supérieur (Umweltgerechtigkeit – Umwelt, Gesundheit und soziale Lage 2008).

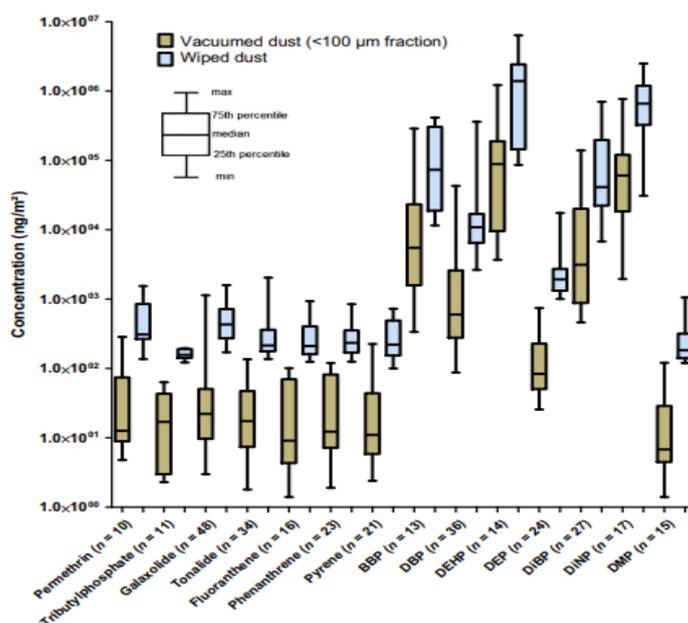


Figure n°17 : Composés organiques semi volatils dans l'air et la poussière de 30 écoles françaises : étude pilote (Raffy, Mercier, Blanchard)

3. L'alimentation

Dans le monde occidental, les produits de consommation courante sont, pour la majorité, issus de l'industrie et l'on parle aujourd'hui de « produits ultra transformés ». Or, il existe une association significative entre ce type d'alimentation et l'exposition aux phtalates : « les phtalates sont des produits chimiques synthétiques multi fonctionnels présents dans une large gamme de produits de consommation industriels » (Buckley et al. 2019). C'est ce que l'ANSES a notamment montré à travers ses études sur l'alimentation totale (EAT) qui permettent de surveiller l'exposition des populations à des substances chimiques présentes dans les aliments. De plus, il apparaît important de noter que l'alimentation est un vecteur important de contamination lorsqu'il est en contact avec des matières plastiques. En effet, le plastique n'est pas une matière inerte : il se décompose sous forme de micro ou nanoparticules, en particulier lorsqu'il est soumis à la chaleur. Surviennent alors des phénomènes de migration dans les aliments (Buckley et al. 2019).

Néanmoins, la consommation de produits ultra transformés n'est pas équitablement répartie dans la population : les individus d'un niveau socio-économique élevé consomment plus de produits frais et beaucoup moins de produits conditionnés (Paturel et Pelletier 2019), importants vecteurs de phtalates. En outre, l'étude américaine NHANES précise que « les participants du quartile le plus élevé de consommation des aliments ultra-transformés étaient plus susceptibles d'être plus jeunes, noirs et non hispaniques, d'avoir un rapport pauvreté / revenu <130% et d'être obèses que ceux du quartile inférieur » (Buckley et al. 2019).

4. Les produits de soin personnel

Selon une étude de biosurveillance des expositions aux phtalates, les principales sources d'exposition au DEP (l'un des principaux phtalates présents dans l'urine humaine) sont les cosmétiques et les produits de soins personnels (Wang, Zhu, et Kannan 2019). Un gradient social net apparaît pour les crèmes hydratantes et le maquillage : « Par rapport aux femmes blanches, les femmes de couleur ont des niveaux plus élevés de produits chimiques environnementaux liés aux produits de beauté dans leur corps, indépendamment du statut socioéconomique » (Zota et Shamasunder 2017). Les produits d'hygiène féminine, qui contiennent également des phtalates, sont eux aussi concernés par les inégalités d'exposition. Ainsi, une étude de la NHANES rapporte que la douche vaginale, le vaporisateur féminin, la poudre féminine et les lingettes seraient plus utilisées par les femmes noires et qu'il existe une corrélation entre ces pratiques et une importante concentration de phtalates. Ainsi, les niveaux de MEP retrouvés chez les femmes noires étaient 48,4% plus élevés que ceux retrouvés chez les femmes blanches (Branch et al. 2015). On peut également retrouver des concentrations importantes de phtalates dans les bains de bouche et les crèmes solaires (Ferguson et al. 2017).

5. Les produits ménagers

Il existe aujourd'hui une très large gamme de produits d'entretien, répertoriés selon leur fonction de nettoyage. Ainsi, les composés chimiques des désinfectants ou des produits d'entretien des surfaces sont différents. Cependant, une étude menée en 2015 a notamment permis de mettre en évidence la présence de six phtalates dans 14 produits d'entretien (Cacho et al. 2015).

En Allemagne, les assouplisseurs sont utilisés par plus de 80% des familles à faible statut social et seulement la moitié des familles à statut social élevé (Umweltgerechtigkeit – Umwelt, Gesundheit und soziale Lage 2008). Cette corrélation vaut également pour les désinfectants, les nettoyeurs sanitaires ou encore les sprays d'ambiance. De plus, l'utilisation fréquente de produits chimiques ménagers est associée à une respiration sifflante persistante chez les enfants d'âge préscolaire (Sherriff et al. 2005), ce qui suggère que les enfants issus de milieux défavorisés ont plus de risque de développer de l'asthme.



Figure n°18 : Sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens (Le Parisien)

III. Perspectives d'action pour une réduction de l'exposition de la population aux PE

L'intervention des PE durant les périodes prénatale et infantile peut engendrer les conséquences les plus néfastes pour l'organisme. Il apparaît donc essentiel d'agir auprès des femmes enceintes et de la petite enfance à travers la PMI et notamment en Seine-Saint-Denis, où les inégalités sociales de santé sont extrêmement marquées (A). Pour ce faire, la promotion de la santé environnementale peut constituer un levier d'action (B).

A. La situation de la Seine-Saint-Denis

Le département de la Seine-Saint-Denis a été particulièrement touché par la crise sanitaire du COVID-19. En effet, la surmortalité liée au COVID-19 y est particulièrement marquée par

rapport aux autres départements franciliens (+118,4% entre le 1er mars et le 10 avril contre +75% dans l'Essonne par exemple).

Or, les maladies chroniques sont un facteur de risque important dans la mortalité associée au COVID-19 et sont également plus présentes chez les populations en situation de défaveur socio-économique, dont la proportion est plus importante en Seine-Saint-Denis par rapport à la moyenne nationale.

En 2004, une enquête réalisée par les médecins de l'éducation nationale de Seine-Saint-Denis a permis de souligner une inégalité importante dans la prévalence de l'obésité infantile. Alors que les données nationales rapportent une prévalence de 10,6% à 6 ans et 11,3% à 15 ans, ces mêmes taux en Seine-Saint-Denis s'élèvent respectivement à 13,9% et 14,3% (Ginioux et al. 2006). Cette étude souligne que « les particularités socio-économiques et urbaines du département expliquent en partie ces chiffres » et qu'il apparaît nécessaire de travailler en coordination avec la PMI afin de faire régresser ces disparités.

Le constat est similaire concernant les troubles du langage. En 2017, la HAS estimait que 8% des enfants présentaient des troubles spécifiques du langage et de l'apprentissage (TSLA) par classe d'âge pour l'ensemble des troubles. En comparaison, près de 15% des enfants présentent des troubles du langage en Seine-Saint-Denis en 2020 (Cheviot). Pour le moment, on ne dispose pas d'informations concernant le MIH, mais disposer de ces données pourrait être utile au département.

Acquises dans l'enfance, ces maladies chroniques ont plus de risque de persister à l'âge adulte et de constituer un facteur de risque important dans une pandémie telle que le COVID-19.

Alors que le lien entre PE et maladies chroniques est aujourd'hui démontré, réduire l'exposition de la population de Seine-Saint-Denis aux PE représente un enjeu majeur, dans la mesure où cette réduction permettrait de réduire la prévalence des maladies chroniques dans le département tout en agissant sur les inégalités sociales de santé.

Le département de Seine-Saint-Denis souffre d'une situation socioéconomique défavorable. En parallèle, comme nous l'avons vu, la prévalence des maladies chroniques y est nettement supérieure à la moyenne française. Alors, parce que les inégalités sociales de santé sont associées à une exposition plus importante aux sources des PE (cf. II B), la Seine-Saint-Denis semble être un département sur lequel il faut agir en priorité. En effet, on retrouve dans le département certaines caractéristiques défavorables associées à une exposition accrue aux PE (maladies chroniques, niveau socioéconomique plus faible, suivi de grossesse insuffisant).

S'agissant des caractéristiques socioéconomiques des femmes de Seine-Saint-Denis par rapport à la moyenne des femmes françaises : 10% n'ont pas été scolarisées ou n'ont pas dépassé un niveau d'étude primaire contre 4% ; 37% ont un niveau d'études supérieur au bac contre 58% ; 25% sont sans professions contre 14% (Rey 2015). Les femmes de Seine-Saint-Denis étaient plus souvent de nationalité étrangère (40,2 % versus 22,7 % en Ile-de-France) et sans couverture sociale en début de grossesse (4,3 % versus 2,2 % en Ile-de-France) (Carayol et al. 2014).

Le suivi de grossesse, essentiel dans la détection des PE, est également moins important en Seine-Saint-Denis que dans le reste de l'Île de France. Une étude montre que « parmi les femmes françaises, la résidence en Seine-Saint-Denis restait un facteur de risque » (Carayol et al. 2014). En effet, on note que 19% des femmes de Seine-Saint-Denis ont eu un suivi de grossesse insuffisant, contre 12% de celles d'Île-de-France. De plus, il faut souligner que ce taux s'élevait à 25% pour les femmes migrantes. En Seine-Saint-Denis, « 48,5 % des primipares avaient bénéficié d'une préparation à la naissance alors qu'elles étaient 69,1 % dans les autres départements d'Île-de-France et 10,3 % des femmes avaient eu un entretien prénatal précoce alors qu'elles étaient 20,3 % dans les autres départements d'Île-de-France ». Par ailleurs, la grossesse est déclarée tardivement pour 12,5% des femmes de Seine-Saint-Denis contre 7,7% des femmes domiciliées en Île-de-France.

Par conséquent, « le département de Seine-Saint-Denis présente des taux de mortalité périnatale et infantile de 30 à 50% plus élevés que la moyenne française depuis la fin des années 1990 » (Rey 2015). Cependant, cette situation n'est pas immuable. En effet, devant le constat d'une situation périnatale très défavorable, une recherche-action avait été menée entre 1989 et 1992 par la PMI du département. Au terme de celle-ci, une diminution significative de la mortalité périnatale avait été observée en Seine-Saint-Denis, atteignant alors un taux inférieur à celui de la France métropolitaine (Sauvegrain, Rico-Berrocal, et Zeitlin 2016). Ce qui prouve qu'une diminution de l'exposition de la population et en priorité des femmes enceintes aux Perturbateurs Endocriniens pourrait permettre une grande amélioration de la santé des enfants et une diminution des inégalités sociales de santé. La PMI peut jouer un rôle majeur dans cette action.

B. La Protection Maternelle et Infantile : Un lieu d'action privilégié

1. « Si la PMI n'est pas refondée en profondeur, elle sera « en voie d'extinction » dans 10 ans »

Cette phrase choc résume à elle-seule le plaidoyer de la députée Michèle Peyron, dans le rapport « Pour sauver la PMI, agissons maintenant ! » qu'elle a remis au gouvernement en juin 2019 (Peyron 2019). La députée propose en conséquence de refonder la PMI autour de la prévention. La problématique des PE s'insère en conséquence dans cette préconisation.

Créée en 1945 dans un objectif de lutte contre la mortalité infantile, la PMI revêt un caractère universel et s'adresse à toutes les femmes enceintes et enfants de moins de 6 ans. Cependant au fil des années, « les publics les plus vulnérables, qui, sans cela, n'auraient pas accès à une offre minimale de soins, en sont devenus les usagers principaux dans certains départements » (Cordier 2019). Pourtant, ce système de santé souffre d'un alourdissement de ses missions sans renforcement de ses moyens. Ainsi, 20 à 30% des effectifs des PMI sont consacrés aux missions relatives à l'accueil des enfants au détriment de l'activité sanitaire, et, « en l'espace d'une décennie, il semble que le budget que notre pays consacre à la PMI ait diminué d'environ 100 millions d'euros » (Cordier 2019). Délaisser cette institution qui accueillent aujourd'hui les publics les plus vulnérables, c'est creuser encore davantage la fracture sociale. Alors, refonder la PMI autour de la prévention, et plus particulièrement la question des PE, permettrait de lutter

au mieux contre les maladies chroniques infantiles dont la prévalence est nettement plus importante dans les milieux défavorisés.

2. La consultation préconceptionnelle : un levier stratégique pour prévenir l'exposition aux PE

Les PE n'attendent pas la naissance de l'enfant pour affecter sa santé mais agissent directement sur le fœtus via l'organisme de la mère durant toute la période prénatale (figure n°19). Pour prévenir ce risque et véhiculer les bonnes pratiques aux parents en devenir, une consultation préconceptionnelle peut être effectuée en amont de la première consultation prénatale. En effet, cette dernière a lieu généralement entre 8 et 12 semaines de grossesse, « ce qui est déjà trop tardif vis-à-vis des recommandations à proposer pour réduire l'exposition fœtale et ses risques » (Greck 2019). Cependant, « seule une femme sur dix réalise une consultation préconceptionnelle alors qu'une grossesse sur cinq est pathologique aujourd'hui, c'est-à-dire mettant en jeu la santé de la mère et/ou de l'enfant » (Salinier-Rolland et Simeoni 2017). Au cours de cette consultation, les professionnels de la PMI pourront conseiller les futurs parents concernant les produits de consommation vecteurs de PE à proscrire et les bonnes pratiques à adopter.

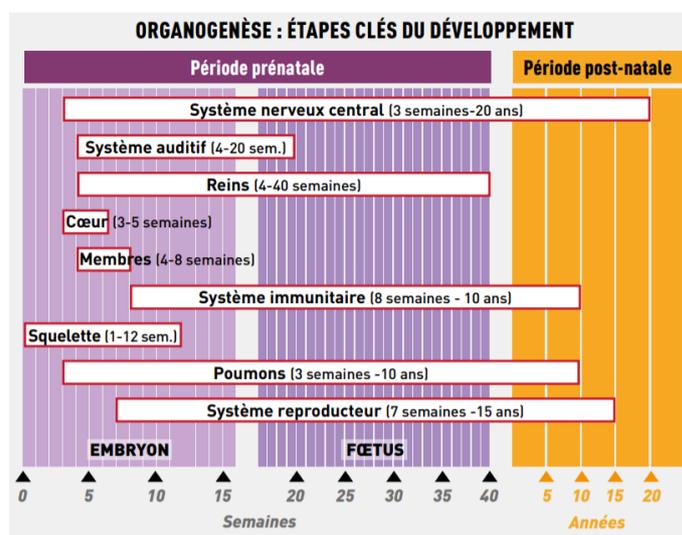


Figure n°19 : Les étapes clés du développement (Greck, Fenichel)

3. Les recommandations à diffuser par les professionnels de la PMI (figure n°20)

La promotion de cette consultation préconceptionnelle suppose donc en amont une formation des professionnels de la PMI aux sources d'exposition des PE. Parce que les polluants organiques non persistants comme les phtalates et le bisphénol sont éliminés rapidement par l'organisme, la suppression de leurs sources permettrait de diminuer drastiquement l'exposition à ces substances. Les professionnels de la PMI doivent donc être en mesure d'identifier ces sources au sein des foyers des usagers de la PMI pour pouvoir ensuite les supprimer. Ainsi, la

formation sur la question des PE repose dans un premier temps sur une classification de ces sources d'exposition. Il s'agit donc de porter une attention particulière aux choix alimentaires, aux produits de soins personnels et aux produits d'entretien tout en supprimant l'exposition prénatale au PVC notamment. Pour ce faire, ils pourront notamment s'appuyer sur des ressources telles que le site « Agir pour bébé » de Santé Publique France.

| RECOMMANDATIONS | |
|--|--|
|  Air intérieur | Aérer les pièces tous les jours pendant 10 mn quelque soit la saison et quelque soit le milieu de vie (urbain, péri-urbain, rural) |
|  Alimentation | Privilégier la consommation de produits issus de l'agriculture biologique et des produits de saison. Laver les fruits et éplucher les légumes. |
|  Conservation des aliments et cuisson | Privilégier les matériaux tels que fer, fonte, verre, inox, grès, porcelaine, ... et éviter les contenants en plastique (cf tableau des matières plastiques), et tout particulièrement les plastiques chauffés. |
|  Hygiène personnelle et de la maison | Privilégier les produits bio labellisés tels que Cosmebio, Ecocert, Nature et progrès, BDH, ... ne contenant ni triclosan, ni parabène. Pour la maison privilégier le vinaigre blanc, le bicarbonate de soude, le savon noir et les produits éco labellisés : Ecolabel, NF Environnement,... |
|  Cosmétiques | Privilégier les produits bio labellisés |
|  Vêtements | Privilégier les fibres naturelles : coton, lin, chanvre, ... Laver les vêtements avant de les porter. |
|  Meubles | Privilégier les meubles en bois massif ainsi que ceux présentant un écolabel. Les matériaux agglomérés contiennent des composés organiques volatiles (COV) toxiques. Aérer les pièces qui contiennent du mobilier susceptible de libérer des COV. |
|  Jouets d'enfants | Privilégier les matériaux bruts tel que le bois ainsi que les jouets bio présentant un écolabel. |

Figure n°20 : Prévenir l'exposition aux perturbateurs endocriniens en périnatalité (Malvault, Ramblière)

Pour réduire l'exposition aux substances chimiques via l'alimentation, il est important de limiter l'achat de produits ultra-transformés et privilégier les aliments non emballés ou les contenants en verre à l'utilisation du plastique. Dans cette optique et en lien avec les inégalités sociales de santé, le programme MALIN propose des guides et des fiches pratiques de nutrition infantile aux familles en situation de fragilité sociale et/ou économique ; mais aussi des réductions sur les fruits et légumes et les aliments en circuit court. Le Programme Malin est une association loi 1901 reconnue d'intérêt général dont l'objectif est d'accompagner les parents notamment ceux avec des difficultés financières pour qu'ils donnent à leurs enfants une alimentation de qualité et adaptée à leurs besoins, dont les fondateurs sont notamment l'AFPA (Association Française de Pédiatrie Ambulatoire) et la SFP (Société Française de Pédiatrie).

D'une manière générale, les produits d'hygiène et de beauté sont à limiter drastiquement, surtout pendant la grossesse (Agir pour bébé – Des clés pour penser son environnement s. d.). S'agissant des produits ménagers, il s'agit de privilégier les ingrédients traditionnels comme le savon noir ou le vinaigre blanc qui sont des alternatives à la fois naturelles, écologiques et économiques. Par ailleurs, pour chaque produit de consommation, il s'agit de rechercher ceux dont la liste d'ingrédients est la plus courte et/ou de rechercher les labels environnementaux (figure n°21).

L'ADEME (Agence de la transition écologique) répertorie ces labels par type de produit (alimentation, produits ménagers, bricolage, mobilier, jouets, etc.) sur son site internet pour éclairer le consommateur sur les labels véritablement certifiés.



Figure n°21 : Exemples de labels environnementaux (ADEME)

Concernant le nettoyage, il existe quelques bonnes pratiques à adopter dans le logement. En effet, une étude menée par l'EHESP, l'Irset, l'Inserm, LERES et l'Université de Paris Est énonce des recommandations concernant le nettoyage de la poussière dans l'environnement intérieur. La quantité moyenne de poussière récupérée avec des lingettes représente plus du double de celle récupérée avec un aspirateur, pour plusieurs raisons. D'une part, l'humidité des lingettes permet de mieux attraper les composés organiques semi-volatils (SVOC). D'autre part, le système d'aspiration de l'aspirateur peut disperser les particules dans l'habitat au lieu de les supprimer (Raffy et al. 2017). Enfin, pour améliorer l'air intérieur, il est essentiel d'aérer fréquemment le logement et de bannir les parfums d'intérieur, les encens, les bougies, ou tout autre « dépolluant plutôt polluant » selon Santé Publique France.

C. La promotion de la santé environnementale : une clé pour la réduction de l'exposition aux PE

En 1998, l'OMS intègre dans la Charte d'Ottawa (1986) le concept de « milieux favorables à la santé » définis comme « le lieu ou le contexte social dans lequel les individus s'investissent dans leurs activités quotidiennes et dans lequel les facteurs personnels, organisationnels et environnementaux influent sur la santé et leur bien-être ». Plusieurs modèles reprennent cette idée des milieux de vie et en soulignent l'importance, c'est notamment le cas des modèles de Dahlgren et Whitehead (1991) (figure n°22) et du Ministère de la santé et des services sociaux du Québec (2010) (figure n°23). Alors, devant l'enjeu que représente l'amélioration des milieux de vie et conscients des bénéfices de la promotion de la santé (SPF 2018), plusieurs projets mêlant santé environnementale et promotion de la santé ont vu le jour à partir des années 2000.

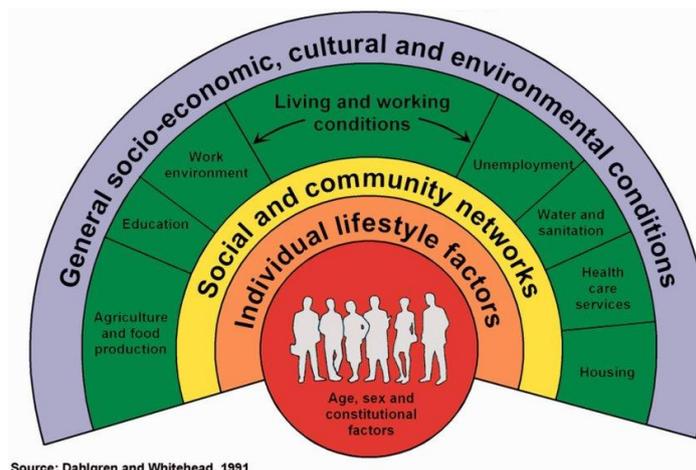


Figure n°22 : Modèle de Dahlgren et Whitehead (1991)

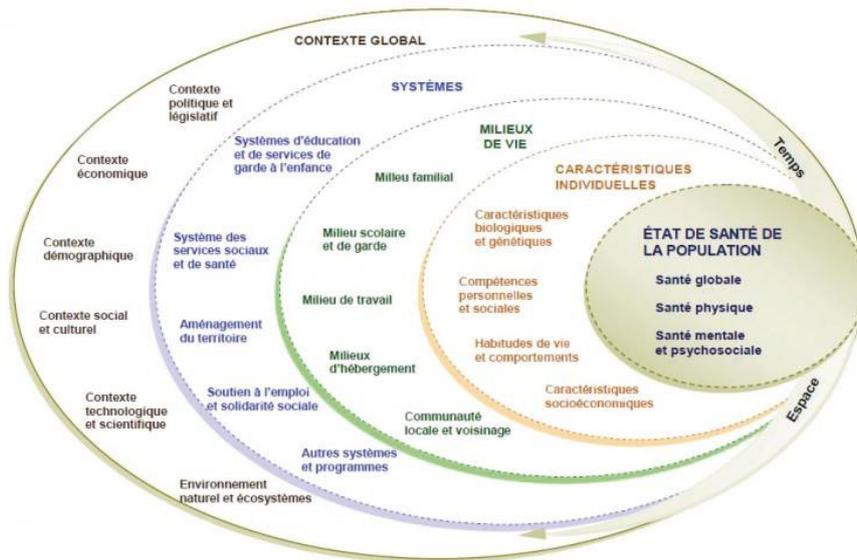


Figure n°23 : Modèle du Ministère de la santé et des services sociaux du Québec (2010)

L'un des objectifs de la promotion de la santé est de développer des compétences individuelles et ainsi atteindre l'empowerment. Niveau de participation ultime, cette notion phare peut se définir comme « un processus d'action sociale par lequel les individus, les communautés et les organisations acquièrent la maîtrise de leur vie en changeant leur environnement social et politique afin d'accroître l'équité et d'améliorer leur qualité de vie » (Wallerstein, 1992).

Ce processus d'empowerment a été adapté à la santé environnementale par le projet Femmes Enceintes Environnement et Santé (FEES) qui voit le jour en 2011 dans les Hauts-de-France. Cette initiative née d'une collaboration entre la Mutualité Française, l'Association pour la Prévention de la Pollution Atmosphérique (APPA) et les réseaux de périnatalité des Hauts de France a pour objectif de diminuer les sources d'exposition aux polluants des futurs et jeunes parents tout en participant à la réduction des inégalités sociales de santé. Pour ce faire, le projet appuie la formation des professionnels de santé de la périnatalité aux problématiques de santé environnementale, notamment les PE (Projet FEES). Une fois formés, ces derniers prodiguent des conseils aux futurs et jeunes parents selon un principe de promotion de la santé, à savoir rompre avec un message anxigène et véhiculer une approche positive. Concernant la question des PE, le projet FEES prévoit des ateliers de sensibilisation intitulés « Maman, Bébé, Environnement et Santé » qui ont pu accueillir 300 futurs parents et jeunes parents. Par ailleurs, l'évaluation du dispositif a permis de mettre en évidence des résultats très positifs : depuis 2012, 630 professionnels ont été formés à cette problématique en périnatalité (et 1200 le seront prochainement) et plus de 500 parents et futurs parents ont bénéficié du dispositif. En outre, « les conseils concernant les produits cosmétiques, les parfums d'ambiance, l'alimentation « fait maison », l'aménagement de la chambre de bébé et l'éviction des pesticides ont été appliqués à plus de 90 % par les répondants » d'une enquête menée auprès de 509 usagers (Projet FEES). Soutenu par les ARS et Santé Publique France, le projet FEES devrait gagner en visibilité et s'étendre dans toute la France.

De la même manière à l'échelle internationale, le réseau Women in Europe for a Common Future (WECF) met en œuvre des projets de transition écologique dans 40 pays d'Europe, du Caucase et de l'Asie centrale en se focalisant sur la recherche de « l'équilibre entre économie, écologie et santé ». L'association française créée en 2008 est à l'origine des « Ateliers Nesting » qui proposent aux futurs et jeunes parents de prendre conscience de l'ampleur et de l'impact des produits chimiques utilisés au quotidien pour la santé de leur enfant. Par le biais de sessions « ludiques et interactives », les intervenants amènent les participants à réfléchir sur leurs habitudes de consommation et sur les moyens de remplacer les polluants de l'environnement intérieur par des produits sains (WECF).

Grâce à l'empowerment de la population, les milieux de vie favorables à la santé vont pouvoir se développer, ce qui constitue un autre objectif majeur de la promotion de la santé. Devant l'observation d'un cumul des inégalités environnementales et sociales, en 2015 à Chambéry, le projet « Éco Appart' » mené par l'IREPS Rhône-Alpes a vu le jour. Celui-ci vise le développement de la promotion de la santé environnementale par le biais de l'habitat favorable à la santé. L'objectif de ce projet est de « sensibiliser les habitants du territoire à une approche positive de la santé, et à la santé environnementale dans son acception large, en accordant une attention particulière aux populations les plus fragiles » (Valliet, Rousseau, et Boussouar 2016). Au sein d'un appartement pédagogique mis à disposition de la population d'un quartier de Chambéry, des ateliers sont organisés sur des thématiques du logement choisies selon les besoins des participants. C'est notamment le cas de l'atelier « produits ménagers ». À l'issue d'une année d'expérience, 61 ateliers se sont tenus et 476 personnes y ont participé. Malgré un manque de visibilité estimé par 50% des participants, 80% affirment être « satisfaits » ou « très satisfaits » et 67% estiment pouvoir adopter de nouvelles pratiques. Devant le succès rencontré, les initiateurs du projet envisagent une coordination partagée entre des acteurs du champ de la santé (l'IREPS), du logement et des énergies (l'ASDER) et du développement durable (le CPIE).

La diffusion des connaissances scientifiques dans la population à travers l'empowerment peut également permettre une mobilisation de la société et amener des changements au niveau réglementaire. C'est notamment le cas de l'association de parents d'élèves « Cantines sans plastiques » créée en 2018 qui lutte pour la suppression des contenants plastiques dans les cantines qui exposent les enfants aux PE. À la suite de cette mobilisation, la loi EGalim a été votée le 2 octobre 2018 et prévoit dans son article 28 la fin de l'utilisation des contenants alimentaires en matière plastique à l'horizon 2025.

Conclusion

Si les PE semblent aujourd'hui omniprésents dans notre quotidien, il est toutefois possible d'échapper à leur impact, notamment celui des polluants organiques non persistants, en changeant certaines habitudes de consommations très néfastes telles que l'alimentation ultra transformée. Cependant, les principales sources d'exposition aux PE sont plus présentes dans les milieux défavorisés. De ce fait, cela contribue au fait que les maladies chroniques liées aux PE touchent de façon plus importante les enfants issus de ces milieux, ce qui participe à l'accroissement des inégalités sociales de santé.

Cette thématique des PE interroge une question plus large qui concerne la direction que prendront les politiques publiques de santé en ce contexte post-COVID-19. En effet, selon Didier Tabuteau (repris par Franck Boutaric), « ce n'est que sous la pression d'une grande épidémie que l'on a assisté à la mise en place ou aux développements de dispositifs de santé publique ou de sécurité sanitaire » (Boutaric 2003). La crise du COVID-19 a permis de mettre en évidence les limites du modèle biomédical dans lequel nous sommes : se focaliser sur des traitements à développer au lieu de s'intéresser à l'origine des maladies. Ainsi, par exemple dans une étude sur le TDAH, Engel a montré qu'en agissant directement sur les causes d'une maladie, il est possible de diminuer d'un facteur 3 son incidence (Engel et al. 2018).

Mais cette approche nécessite un changement de paradigme dans le domaine de la santé publique. Cela passe par la priorité donnée à la protection de la période sensible des 1000 jours, qui doit aujourd'hui être comprise comme débutant avant même la conception et inclure grossesse et petite enfance.

Les études épidémiologiques ont classiquement pris en compte les déterminants liés aux comportements et à la pollution des milieux (Le Moal, Eilstein et Salines 2010). Elles ont commencé à prendre en considération d'autres sources d'exposition de la population : « la consommation de masse de produits industriels divers ne peut être évitée volontairement par l'individu, quel que soit son mode de vie, tant ils sont présents dans la société contemporaine, voire imposés par la publicité : cosmétiques et produits d'hygiène, de nettoyage, de bricolage, nouvelles technologies, aliments transformés, emballages des aliments ... ».

Le concept d'exposome a été proposé pour la première fois en 2005 par Christopher Wild, directeur du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) pour synthétiser cette prise en compte de l'ensemble des expositions auxquelles l'être humain est exposé de la conception jusqu'à la mort. Ce concept a fait l'objet d'importants développements des outils qui devraient trouver à l'avenir des applications concrètes (Holland, 2017).

L'article 1 de la loi Santé de décembre 2015 a fait entrer le concept d'exposome dans la réglementation : *"la surveillance et l'observation de l'état de santé de la population et l'identification de ses principaux déterminants, notamment ceux liés à l'éducation et aux conditions de travail. L'identification de ces risques s'appuient sur le concept d'exposome, entendu comme l'intégration des expositions pour la vie entière"*.

Au regard de ces considérations scientifiques et du contexte sanitaire international, la question posée par Le Moal, Eilstein, et Salines en 2010 « la santé environnementale est l'avenir de la santé publique ? » apparaît prémonitoire de l'évolution du système santé : « le recentrage, tant souhaité par les pionniers de la santé publique, de la médecine de soins sur la médecine de prévention passera donc peut-être par le développement bien compris de la santé environnementale, au bénéfice de tous les acteurs et de la population » (Le Moal, Eilstein, et Salines 2010). La lutte contre les Perturbateurs Endocriniens représente une mise en pratique de cette évolution et permet d'entrevoir la possibilité de faire reculer les grandes maladies infantiles par une action sur un facteur environnemental.

Bibliographie

ADEME « Produits ménagers »

http://multimedia.ademe.fr/infographies/infographie_produits_menagers/index.html (18 juin 2020).

« Agir pour bébé – Des clés pour penser son environnement ». *Agir pour bébé*.

<https://www.agir-pour-bebe.fr/fr/node> (18 juin 2020).

Ahmad SH, Petrou MA, Alhumrani A et al Prevalence of Molar-Incisor Hypomineralisation in an Emerging Community, and a Possible Correlation with Caries, Fluorosis and Socioeconomic Status ». 2019. *Oral Health and Preventive Dentistry* 17(4): 323-27

Almqvist, C., G. Pershagen, et M. Wickman. 2005. « Low Socioeconomic Status as a Risk Factor for Asthma, Rhinitis and Sensitization at 4 Years in a Birth Cohort ». *Clinical & Experimental Allergy* 35(5): 612-18.

Cicolella André : « La PMI doit s’attaquer aux perturbateurs endocriniens » ». 2019. *La Gazette des Communes*. <https://www.lagazettedescommunes.com/641194/la-pmi-doit-sattaquer-aux-perturbateurs-endocriniens-andre-cicolella/> (18 juin 2020).

Babajko, Sylvie et al. 2020. « La sphère orale, cible et marqueur de l’exposition environnementale - I. Défauts du développement dentaire ». *médecine/sciences* 36(3): 225-30.

Badeyan, Gérard, et Nathalie Guignon. 2002. « Obésité et asthme, deux pathologies en développement chez l’enfant étudiées à travers les bilans de santé scolaire ». : 8.

Balmer, Richard, Jack Toumba, Jenny Godson, et al. 2012. « The Prevalence of Molar Incisor Hypomineralisation in Northern England and Its Relationship to Socioeconomic Status and Water Fluoridation ». *International Journal of Paediatric Dentistry* 22(4): 250-57.

Berthélémy, Stéphane. 2015. « L’hypothyroïdie, un trouble sous surveillance ». *Actualités Pharmaceutiques* 54(545): 37-40.

Bornehag, C. G., et E. Nanberg. 2010. « Phthalate Exposure and Asthma in Children ». *International Journal of Andrology* 33(2): 333-45.

Bornehag, Carl-Gustaf et al. 2018. « Association of Prenatal Phthalate Exposure With Language Development in Early Childhood ». *JAMA Pediatrics* 172(12): 1169-76.

Bousquet, Paul. 2010. Que sont parents et bébés devenus ? *Quand les expositions chimiques prénatales dans l’environnement domestique... altèrent le développement neurocomportemental de l’enfant*. ERES. <https://www.cairn.info/que-sont-parents-et-bebes-devenus--9782749212197-page-139.htm> (18 juin 2020).

Boutaric, Franck. 2003. « Environnement et sante publique : production d’un enjeu politique ». *Ecologie politique* N°27(1): 161-78.

Branch, Francesca, Tracey J. Woodruff, Ami R. Zota et al. 2015. « Vaginal Douching and Racial/Ethnic Disparities in Phthalates Exposures among Reproductive- Aged Women: National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004 ». *Environmental Health* 14(1): 57.

Buckley, Jessie P., Hyunju Kim, Eugenia Wong, et al. 2019. « Ultra- Processed Food Consumption and Exposure to Phthalates and Bisphenols in the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2013-2014 ». *Environment International* 131 : 105057

Cacho, J. I., N. Campillo, P. Viñas, et al. 2015. « Direct Sample Introduction Gas Chromatography and Mass Spectrometry for the Determination of Phthalate Esters in Cleaning Products ». *Journal of Chromatography A* 1380: 156-61.

Carayol, M. et al. 2014. « Les femmes de Seine-Saint-Denis ont-elles un suivi prénatal différent de celui des autres femmes d'Île-de-France ? » *La Revue Sage-Femme* 13(4): 200-210.

Chapelle, Sophie. 2020. « Une population fragilisée par les maladies chroniques est plus vulnérable au coronavirus ». *Basta !* <https://www.bastamag.net/epidemie-maladie-chronique-comorbidite-covid-obesite-cardiovasculaire-cancer-respiratoire-hypertension-sante-environnementale-alimentation-perturbateur-endocrinien-cicolella> (18 juin 2020).

Chauvin, Pierre, et Parizot Isabelle. 2009. *Les inégalités sociales et territoriales de santé dans l'agglomération parisienne. Une analyse de la cohorte Sirs (2005)*. Délégation interministérielle à la Ville. <https://www.hal.inserm.fr/inserm-00415971> (18 juin 2020).

Cheviot Manuela, cheffe de service adjointe chargée du secteur programme de prévention et santé publique, PMI de Seine-Saint-Denis. Communication personnelle

Cordier Soléne, 2019. « La Protection maternelle et infantile, un système de santé de proximité en souffrance ». 2019. *Le Monde.fr*. https://www.lemonde.fr/societe/article/2019/06/13/la-pmi-un-systeme-de-sante-de-proximite-en-souffrance_5475804_3224.html (18 juin 2020).

Coumoul, Xavier. 2016. « Contaminants alimentaires et le risque de cancer ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 51(2): 104-10.

Dalstra, J. a. A. et al. 2005. « Socioeconomic Differences in the Prevalence of Common Chronic Diseases: An Overview of Eight European Countries ». *International Journal of Epidemiology* 34(2): 316-26.

Deguen, Séverine. 2010. « Expositions environnementales et inégalités sociales de santé ». https://www.equitarea.org/documents/scientifiques/adsp-73_20101215_Deguen.pdf (18 juin 2020).

Delmas, M. -C. et al. 2009. « Prévalence de l'asthme chez l'enfant en France ». *Archives de Pédiatrie* 16(9): 1261-69.

Demeneix, Barbara et Slama Rémy- « Endocrine Disruptors: From Scientific Evidence to Human Health Protection ». : European Parliament Reports, 2019

Demeneix, Barbara A. 2019. « Evidence for Prenatal Exposure to Thyroid Disruptors and Adverse Effects on Brain Development ». *European Thyroid Journal* 8(6): 283-92.

Duric, Nezla S., et Irene Elgen. 2011. « Characteristics of Norwegian Children Suffering from ADHD Symptoms: ADHD and Primary Health Care ». *Psychiatry Research* 188(3): 402-5.

Duval G et Simonot B 2010. « Les perturbateurs endocriniens : un enjeu sanitaire pour le XXI^e siècle ». *Air Pur* : 9.

Engel Stephanie M. et al. 2018. « Prenatal Phthalates, Maternal Thyroid Function, and Risk of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in the Norwegian Mother and Child Cohort ». *Environmental Health Perspectives* 126(5): 057004.

Ferguson, Kelly K., Justin A. Colacino, Ryan C. Lewis, et John D. Meeker. 2017. « Personal Care Product Use among Adults in NHANES: Associations between Urinary Phthalate Metabolites and Phenols and Use of Mouthwash and Sunscreen ». *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 27(3): 326-32.

Feuille de route SNS. 2013.

https://solidaritessante.gouv.fr/IMG/pdf/SNS-Feuille_de_route.pdf (18 juin 2020).

Fluss, J. et al. 2008. « Prévalence des troubles d'apprentissages du langage écrit en début de scolarité : l'impact du milieu socioéconomique dans 3 zones d'éducatons distinctes ». *Archives de Pédiatrie* 15(6): 1049-57.

Gabet, Stephan et al. 2019. « Asthma and Allergic Rhinitis Risk Depends on House Dust Mite Specific IgE Levels in PARIS Birth Cohort Children ». *World Allergy Organization Journal* 12(9): 100057.

Gao, Hui et al. 2017. « Effects of Prenatal Phthalate Exposure on Thyroid Hormone Concentrations Beginning at The Embryonic Stage ». *Scientific Reports* 7(1): 13106.

Ginioux, C., J. Grousset, S. Mestari, et Fernando M. M. Ruiz. 2006. « Prévalence de l'obésité chez l'enfant et l'adolescent scolarisés en Seine Saint-Denis ». *Sante Publique* Vol.18(3): 389-400.

Giuca, Lardani, Pasini et al. 2020. « State-of-the-art on MIH. Part. 1 Definition and aepidemiology ». *European Journal of Paediatric Dentistry*. 80-82.

Greck T, Fenichel P. 2019. « La consultation préconceptionnelle environnementale ». *Le Généraliste* n°2884. 11 octobre 2019.

Harley, Berger, Rauch et al. 2017. « Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity ». *Pediatric Research*. 405-415.

Hart, Frederiksen, Doherty et al. 2018. « The Possible Impact of Antenatal Exposure to Ubiquitous Phthalates Upon Male Reproductive Function at 20 Years of Age ». *Frontiers in Endocrinology* vol 9, p1-11

Hatch, Elizabeth E. et al. 2008. « Association of Urinary Phthalate Metabolite Concentrations with Body Mass Index and Waist Circumference: A Cross-Sectional Study of NHANES Data, 1999–2002 ». *Environmental Health* 7(1): 27.

Herbstman Julie B. et al. 2007. « Determinants of Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCBs) and Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) in an Urban Population ». *Environmental Health Perspectives* 115(12): 1794-1800.

Holland, Nina. 2017. « Future of Environmental Research in the Age of Epigenomics and Exposomics ». *Reviews on Environmental Health* 32(1-2): 45-54.

Horel, Stéphane. 2015. *Intoxication: Perturbateurs endocriniens, lobbyistes et eurocrates : une bataille d'influence contre la santé*. La Découverte.

Hu, Dan et al. 2017. « Associations of Phthalates Exposure with Attention Deficits Hyperactivity Disorder: A Case-Control Study among Chinese Children ». *Environmental Pollution* 229: 375-85.

Huang, Han-Bin et al. 2019. « Prenatal and Childhood Exposure to Phthalate Diesters and Neurobehavioral Development in a 15-Year Follow-up Birth Cohort Study ». *Environmental Research* 172: 569-77.

« Imprégnation de la population française par les phtalates. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 ». : 52.

John, Catherine. 2018. « Environnement neurotoxique, une pandémie silencieuse ? » *Empan* n° 111(3): 100-105.

Jones, Beatrix et al. 2018. « Association between Maternal Exposure to Phthalates and Lower Language Ability in Offspring Derived from Hair Metabolome Analysis ». *Scientific Reports* 8(1): 6745.

Krishnan, R., M. Ramesh, et P. Chalakkal. 2015. « Prevalence and Characteristics of MIH in School Children Residing in an Endemic Fluorosis Area of India: An Epidemiological Study ». *European Archives of Paediatric Dentistry* 16(6): 455-60.

Lang, Thierry. 2016. *Les inégalités sociales de santé*. DREES. https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ouvrage_actes_seminaire_iss_pour_bat_cabinet_-_web.pdf (18 juin 2020).

Larrère, Catherine, Cyria Emelianoff, et Laura Cementeri. 2017. *Les inégalités environnementales*. Paris: Presses Universitaires de France (PUF).

Laurent, Éloi. 2015. « La social-écologie : une perspective théorique et empirique ». *Revue française des affaires sociales* (1): 125-43.

Laurent, Eloi. 2017. « Reconnaître, en France, l'inégalité et la justice environnementales ». *Actuel Marx* n° 61(1): 64-78.

Le Cann, Pierre et al. 2011. « Indoor Environment and Children's Health: Recent Developments in Chemical, Biological, Physical and Social Aspects ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 215(1): 1-18.

L'Élémentarium « Polychlorure de vinyle (PVC) ». <https://www.lelementarium.fr/product/pvc/> (18 juin 2020).

Le Moal, Joëlle et al. 2017. « Hétérogénéité spatiale marquée de la puberté précoce centrale idiopathique en France : une étude nationale ». *Annales d'Endocrinologie* 78(4): 247.

Le Moal, Joëlle, Daniel Eilstein, et Georges Salines. 2010. « La santé environnementale est-elle l'avenir de la santé publique ? » *Sante Publique* Vol. 22(3): 281-89.

« Les écarts se creusent chez les enfants de la cohorte Elfe ». 2018. *Gynger*. <https://www.gynger.fr/les-ecarts-se-creusent-chez-les-enfants-de-la-cohorte-elfe/> (18 juin 2020).

« Les perturbateurs endocriniens évoqués comme cause de la puberté précoce, dans une étude nationale inédite ». 2017. *France Bleu*. <https://www.francebleu.fr/infos/sante-sciences/les-perturbateurs-endocriniens-evoques-comme-cause-de-la-puberte-precoce-dans-une-etude-nationale-inedite-1496172938> (18 juin 2020).

Lind Lars et al. 2016. « Uppsala Consensus Statement on Environmental Contaminants and the Global Obesity Epidemic ». *Environmental Health Perspectives* 124(5): A81-83.

Malvault, Ramblière. 2019. « Prévenir l'exposition aux perturbateurs endocriniens en périnatalité ». Fnes D-CoDé Santé.

Mehta, Neil K., Hedwig Lee, et Kelly R. Ylitalo. 2013. « Child Health in the United States: Recent Trends in Racial/Ethnic Disparities ». *Social Science & Medicine* 95: 6-15.

Mielck, A., P. Reitmeir, et M. Wjst. 1996. « Severity of Childhood Asthma by Socioeconomic Status ». *International Journal of Epidemiology* 25(2): 388-93.

Ministère des Solidarités et de la Santé, 2020. « Deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2019-2022 ». <http://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/deuxieme-strategie-nationale-sur-les-perturbateurs-endocriniens-2019-2022> (19 juin 2020).

Montévil Maël et al. « A Combined Morphometric and Statistical Approach to Assess Nonmonotonicity in the Developing Mammary Gland of Rats in the CLARITY-BPA Study ». *Environmental Health Perspectives* 128(5): 057001.

Nalbone, Cicoella, Laot, 2013. « Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques : un défi majeur en santé publique ». *Santé Publique*. 45-49.

« OMS | Ne polluez pas mon avenir! L'impact environnemental sur la santé infantile ». WHO. <http://www.who.int/ceh/publications/don-t-pollute-my-future/fr/> (18 juin 2020).

Paturel, Dominique, et Willy Pelletier. 2019. Manuel indocile de sciences sociales *Ce soir, on mange quoi ? La Découverte*. <https://www.cairn.info/manuel-indocile-de-sciences-sociales--9782348045691-page-853.htm> (18 juin 2020).

Peyron, Michèle. 2019. « Pour sauver la PMI, agissons maintenant ! »

Programme MALIN <https://www.programme-malin.com/>

« Projet FEES – Femmes Enceintes Environnement et Santé ». <http://www.projetfees.fr/> (18 juin 2020).

Raffy, G. et al. 2017. « Semi-Volatile Organic Compounds in the Air and Dust of 30 French Schools: A Pilot Study ». *Indoor Air* 27(1): 114-27.

- Rey, Sylvie. 2015. « Perinatal care: Social and territorial inequalities in France ». : 43.
- Salinier-Rolland, Simeoni. 2017. « De la conception de l'enfant jusqu'à l'âge de 2 ans, les 1 000 premiers jours de vie sont une période clé en matière de prévention ». *Contraste* N° 46(2): 13-38.
- Sauvegrain, P., R. Rico-Berrocal, et J. Zeitlin. 2016. « Quelles sont les causes de la mortalité périnatale et infantile élevée en Seine-Saint-Denis ? Consultation des professionnels du département par un processus Delphi ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 45(8): 908-17.
- Sexton, Ken. 1997. « Sociodemographic Aspects of Human Susceptibility to Toxic Chemicals: Do Class and Race Matter for Realistic Risk Assessment? » *Environmental Toxicology and Pharmacology* 4(3): 261-69.
- Sherriff, A., A. Farrow, J. Golding, et al. 2005. « Frequent Use of Chemical Household Products Is Associated with Persistent Wheezing in Pre-School Age Children ». *Thorax* 60(1): 45-49.
- Shoaff, Jessica R., Antonia M. Calafat, Susan L. Schantz et al. 2019. « Endocrine Disrupting Chemical Exposure and Maladaptive Behavior during Adolescence ». *Environmental Research* 172: 231-41.
- Shu, H. et al. 2014. « PVC Flooring at Home and Development of Asthma among Young Children in Sweden, a 10-Year Follow-Up ». *Indoor Air* 24(3): 227-35.
- Skinner, Michael K. 2014. « Endocrine Disruptor Induction of Epigenetic Transgenerational Inheritance of Disease ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 398(1): 4-12.
- SPF. 2018. « La Santé en action, n°446Empowerment des jeunes ». /notices/la-sante-en-action-n-446empowerment-des-jeunes (18 juin 2020).
- « Umweltgerechtigkeit – Umwelt, Gesundheit und soziale Lage ». 2008. http://www.kinderumweltgesundheit.de/index2/pdf/dokumente/50248_1.pdf#page=9 (18 juin 2020).
- Vaiman, Daniel. 2013. « Contamination alimentaire et effets épigénétiques ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 48(3): 137-41.
- Valliet, Elise, Gabriel Rousseau, et Mohamed Boussouar. 2016. « Promotion de la santé environnementale et réduction des inégalités sociales de santé : l'expérience d'un appartement pédagogique ». *Sante Publique* Vol. 28(6): 741-46.
- Vandenberg, Laura N. 2014. « Chapter Five - Low-Dose Effects of Hormones and Endocrine Disruptors ». In *Vitamins & Hormones, Endocrine Disruptors*, éd. Gerald Litwack. Academic Press, 129-65. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128000953000055> (18 juin 2020).
- Vos, Barber, Bell et al. 2015. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 743-800.

Wang, Yu, Hongkai Zhu, et Kurunthachalam Kannan. 2019. « A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures ». *Toxics* 7(2): 21.

WECF France « Découvrir le projet Nesting ». <https://wecf-france.org/sante-environnement/decouvrir-le-projet-nesting/> (18 juin 2020).

Wenzel, Abby G. et al. 2018. « Prevalence and Predictors of Phthalate Exposure in Pregnant Women in Charleston, SC ». *Chemosphere* 193: 394-402.

Wild, 2005. « Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1847-1850.

Wuollet, Emma, Sakari Laisi, Satu Alaluusua, et Janna Waltimo-Sirén. 2018. « The Association between Molar-Incisor Hypomineralization and Dental Caries with Socioeconomic Status as an Explanatory Variable in a Group of Finnish Children ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15(7): 1324.

Yang, Chunxue et al. 2018. « Early-life exposure to endocrine disrupting chemicals associates with childhood obesity ». *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 23(4): 182-95.

Zhang, Chen, Huang, et al. 2019. « The association between prenatal exposure to phthalates and cognition and neurobehavior of children-evidence from birth cohorts ». *NeuroToxicology*. 199-212.

Zota, Ami R., et Bhavna Shamasunder. 2017. « The Environmental Injustice of Beauty: Framing Chemical Exposures from Beauty Products as a Health Disparities Concern ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 217(4): 418.e1-418.e6.

