



Ministère de l'Ecologie, du Développement durable et de l'Energie

Ministère de l'Economie, de Redressement productif et du Numérique

Ministère des Affaires sociales et de la Santé

Ministère de l'Emploi et du Dialogue social

Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt

Rapport au Parlement relatif aux perturbateurs endocriniens

Juin 2014

SOMMAIRE

Glossaire	5
Substances chimiques ou familles de substances chimiques documentées dans le présent rapport.....	7
Résumé.....	8
Préambule.....	11
Introduction	15
1. Surveillance des populations et de l'environnement	17
1.1. Surveillance des populations	17
1.2. Surveillance de l'environnement.....	28
2. Evaluation des dangers	33
2.1. Substances présentes dans des mélanges	33
2.2. Substances présentes dans des articles et/ou ubiquitaires	35
2.3. Substances présentes dans des produits cosmétiques.....	39
2.4. Discussion sur les faibles doses.....	43
3. Exposition humaine et évaluation des risques <i>via</i> l'alimentation	44
3.1. Les denrées alimentaires.....	44
3.2. L'eau destinée à la consommation humaine.....	48
4. Exposition humaine et évaluation des risques <i>via</i> l'environnement.....	51
4.1. Exposition <i>via</i> l'air intérieur et extérieur et les poussières et évaluation des risques pour la santé humaine.....	51
4.2. Données de contamination dans les sols et les sédiments.....	53
5. Exposition humaine et évaluation des risques <i>via</i> les articles et préparations.....	54
5.1. Etudes de composition	54
5.2. Etude de migration/émission	56
5.3. Evaluation de l'exposition lors de l'utilisation de produits de consommation	57
6. Exposition humaine et évaluation des risques <i>via</i> l'utilisation de produits cosmétiques.....	59
6.1. Les muscs xylène et cétone	59
6.2. 3-benzylidène camphor (3-BC).....	60
6.3. 4-méthylbenzylidène camphor (4-MBC)	60

6.4.	Benzophénone-3	60
6.5.	Octyl methoxycinnamate (OMC).....	61
6.6.	Les parabènes	61
6.7.	Le Bisphénol A (BPA)	62
6.8.	Les phtalates	62
7.	Exposition humaine et évaluation des risques <i>via</i> les dispositifs médicaux.....	63
7.1.	Cas du Phtalate de bis-(2-éthylhexyle), DEHP	63
7.2.	Cas du phtalate de butyle et de benzyle (BBP) et du phtalate de dibutyle (DBP).....	64
7.3.	Cas du Bisphénol A (BPA).....	65
7.4.	Alternatives	65
8.	Résultats de la recherche	67
8.1.	Le Programme National de Recherche sur les PE (PNRPE).....	67
8.2.	Une problématique partagée dans de nombreux programmes nationaux	67
8.3.	Une mobilisation qui concerne également l'europe et l'international	68
8.4.	Des avancées scientifiques récentes.....	69
8.5.	Des perspectives de recherche encore très larges.....	70
9.	Plan Santé Environnement 3 (PNSE3)	70
Annexe I : Loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012.....		71
Annexe II Rappels réglementaires et évolutions récentes		73
1.	Règlement REACH.....	73
2.	Produits biocides	74
3.	Produits phytopharmaceutiques	75
4.	Matériaux en contact des denrées alimentaires » (MCDA).....	75
5.	Matériaux et objets utilisés dans les installations fixes de production, de traitement et de distribution d'eau destinée à la consommation humaine (MCDE).....	79
6.	Produits de consommation- Jouets et articles de puériculture.....	81
7.	Produits cosmétiques	82
8.	Dispositifs médicaux (DM)	83
9.	Médicaments	84
Annexe III Stratégie nationale sur les Perturbateurs Endocriniens		94
Annexe IV Actions nationales engagées par le gouvernement		96
1.	Substances cibles du plan	100

2.	Expertise collective de l'INSERM	100
3.	Saisine des agences sanitaires et instances d'expertise	101
Annexe V Données de consommation alimentaire		103
1.	Population générale (enfants et adolescents de plus de 3 ans et adultes)	103
2.	Forts consommateurs de produits de la pêche	103
3.	Femmes enceintes et enfants en bas âge	103
Annexe VI Enquêtes de filières et d'usage		104
Annexe VII Etudes réalisées dans d'autres pays européens		106
1.	BfR, 2011: DPHP detected in toys: BfR assessing the risk of the softener (BfR Opinion No. 004/2012 of 28 June 2011).....	106
2.	Danish EPA (2012): Survey and Health assessment of exposure of 2 years old to chemical substances in consumer products	106
3.	Danish EPA : Exposure of pregnant consumers to suspected endocrine disruptors (avril 2012)	107
Annexe VIII Liste des projets soutenus dans le cadre du programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE)		109
1.	Projets réalisés suite à l'Appel à Proposition de Recherche 2005 (Colloque Rennes 2008)	109
2.	Projets terminés pour la plupart dans le cadre de l'Appel à Proposition de Recherche 2008 (Colloque Paris 2012)	109
3.	Projets en cours dans le cadre de l'Appel à Proposition de Recherche 2010.....	110
4.	Projets en cours de lancement suite à l'Appel à Proposition de Recherche 2013	111

GLOSSAIRE

ABM	Agence de Biomédecine
ACS	Attestation de Conformité Sanitaire
ADEME	Agence de l'Environnement et de la Maîtrise d'Energie
AFDPHE	Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps
AFSSA	Agence Française de Sécurité sanitaire des Aliments
ALD	Affection Longue Durée
AMP	Aide Médicale à la Procréation
AMPA	Acide amino-méthyl phosphorique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
ANR	Agence Nationale de la Recherche
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ARS	Agence Régionale de Santé
ATBC	Citrate tributylque d'acétyle (acetyl tributyl citrate)
BADGE	Bisphénol A diglycidyléther
BBP	Butyl benzyl phtalate
3-BC	3-benzylidène camphor
BNPC	Base nationale des Produits chimiques des centres antipoison et de toxicovigilance.
BPA	Bisphénol A
BPAP	Bisphénol AP
BPF	Bisphénol F
BPM	Bisphénol M
BPS	Bisphénol S
CAS	Certificat d'Aptitude Sanitaire au renfort
CHP	Dicyclohexyl phtalate
CLP	Certificat de Conformité aux Listes Positives Classification, Labelling, Packaging (Règlement CLP : règles de classification, d'étiquetage et d'emballage)
CSSC	Comité scientifique européen pour la sécurité des consommateurs
COSET	Cohortes pour la surveillance épidémiologique en lien avec le travail
COSV	Composé organique Semi Volatile
COV	Composé Organique Volatil
CSP	Code de la Santé Publique
DBE	Déca bromo diphényl éther
DBP	Phtalate de dibutyle
DCA	Dichloro aniline
DCE	Directive Cadre sur l'Eau
DCP	Dichloropropène
DDE	Dichloro diphényl chloro éthane
DDP	Phtalate de N-pentyl-isopentyle
DnPP	Phtalate de dipentyle
DDT	Dichloro diphényl trichloro éthane
DEGME	2-(2-méthoxyéthoxy)éthanol
DEHA	Adipate de bis (2-éthylhexyle) (<i>Bis(2-ethylhexyl) adipate</i>)
DEHP	Diéthyl hexyl phtalate
DEHT	Téréphtalate de bis(2-éthylhexyle) (<i>Di(2-ethylhexyl) terephthalate</i>)
DEP	Diéthyl phtalate
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DGDDI	Direction Générale des Douanes et des Droits Indirects
DGS	Direction Générale de la Santé
DHI	Danish hydraulic institute
DIBP	Phtalate de di-isobutyle
DINCH	Cyclohexane dicarboxylate de diisononyle (<i>di(isononyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylate</i>)
DINP	Phtalate de di-isononyle (<i>di-isononyl phthalate</i>)
DIOP	Dicyclohexyl phtalate
DIPP	Phtalate de di-isopentyle
DJA	Dose Journalière Admissible
DM	Dispositif Médical
DPS	Décision de police sanitaire
DREAL	Direction Régionale de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement
DTDP	Ditridécyl phtalate
EAT	Etude en Alimentation Totale
ECHA	Agence Européenne des produits chimiques
EDCH	Eau Destinée à la Consommation Humaine
EFSA	Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

ELFE	Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance
ENNS	Etude Nationale Nutrition Santé
ERS	Evaluation des Risques Sanitaires
ESTEBAN	Environnement, Santé, Biosurveillance, Activité physique, Nutrition
FSH	Hormone Folliculo Stimulante
HAP	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
HBCDD	Hexabromocyclododécane
HC	Hypothyroïdies Congénitales
HCL	Hospices civils de Lyon
IFRA	International fragrance association
INCA	Institut National du Cancer
INRA	Institut National de Recherche Agronomique
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des maladies professionnelles et des accidents du travail
InVS	Institut de Veille Sanitaire
LH	Hormone Lutéalisante
LNH	Laboratoire National d'Hydrologie
LOQ	Limite of Quantification
4-MBC	4-méthylbenzylidène camphor
MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7
MEDDE	Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable et de l'Energie
MTBE	Méthyl tertiary butyl éther
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIEHS	National Institute of Environmental Health Sciences - USA
OCDE	Organisation de coopération et de développement économique
OMC	Octyl méthoxycinnamate
ONEMA	Office National de l'Eau et des Milieux Aquatiques
OPP	O-Phénylphénol
ORP	Observatoire des Résidus et Pesticides
ORS	Observatoire Régional de Santé
PBDE	Polybromo-diphényl éther
PCB	Polychlorbiphényle
PCB NDL	Polychlorbiphényle Non Dioxin Like
PE	Perturbateur Endocrinien
PFCA	Acide perfluoro carboxylique
PFOA	Acide perfluoro octanoïque
PFOS	Sulfonate de perfluoro octane
PFSA	Acide Perchloro sulfonique
PMSI	Programme de Médicalisation des Système d'Information
PNR EST	Programme National de Recherche en Environnement-Santé-Travail
PNRM	Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les eaux
PNRPE	Plan National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens
PNSE	Plan National Santé Environnement
POP	Polluants Organiques Persistants
PUR	Polyuréthane
RFB	Retardateur de Flamme Bromé
RSDE	Recherche et réduction des substances dangereuses dans l'eau
SCCNFP	Scientific Committee on Cosmetic products and non-food products intended for consumers
SCENHIR	Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks
SCL	Service Commun des Laboratoires
SMSC	Système Multisources de Surveillance des Cancers
SNPE	Stratégie Nationale sur les perturbateurs endocriniens
TBBPA	Tétrabromo bisphénol A
TDS	Syndrome de dysgénésie testiculaire
TOTM	Trioctyl trimellilate
TTC	Temps pour procréer : Time To Procreate
UE	Union Européenne
UV	Ultraviolet
VGAI	Valeur Guide de l'Air Intérieur
VLEP	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
vPvB	very Persistent, very Bioaccumulative
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

SUBSTANCES CHIMIQUES OU FAMILLES DE SUBSTANCES CHIMIQUES DOCUMENTÉES DANS LE PRÉSENT RAPPORT

Substances ou familles de substance	Niveau de connaissance du risque et mesures réglementaires existantes	Usages principaux	Chapitres
Bisphénols BPA et autres bisphénols (S, M...)	Ubiquitaires. Nombreuses données concernant le BPA, peu sur les autres bisphénols. Mesures réglementaires existantes (BPA) et à venir.	Résines époxyde (intérieur des boîtes de conserve et des cannettes), tickets thermiques.	2.2.1. ; 4.1. 3.1.3. ; 3.2.1. ; 4.2. ; 5.1.1. ; 6.7. ; 7.3.
Phtalates DEHP et autres phtalates (DBP, BBP...)	Ubiquitaires. Nombreuses données sur les phtalates à chaînes longues, peu sur ceux à chaînes courtes. Mesures réglementaires existantes et à venir.	Articles et produits de consommation courante, plastifiants.	2.2.3. ; 3.1.1. ; 3.2.3. ; 4.1.1. ; 4.2. ; 5.1.2. ; 5.2.1. ; 6.8. ; 7.2. 7.1.
Composés phénoliques 4-nitrophénol, 4-tert-butylphénol, 4-tert-octylphénol, chlorocrésol, ortho-phényl-phénol	Ubiquitaires. Données limitées. Pas de mesures réglementaires spécifiques.	Applications industrielles.	2.1.2. ; 2.1.3 ; 2.1.4. ; 2.1.5. ; 2.1.6. 5.3.
Perfluorés PFOS/PFOA et autres perfluorés	Ubiquitaires. Nombreuses données sur PFOS et PFOA, peu sur les autres perfluorés. Pas de mesures réglementaires spécifiques (mais restriction au titre de la convention de Stockholm pour les PFOS).	Traitement des textiles, revêtements de surfaces.	2.2.2. ; 3.2.2. ; 4.1.3..
Polybromés Deca-BDE et autres PBDE	Ubiquitaires. Pas de mesures réglementaires spécifiques (mais processus d'inscription en cours au titre de la convention de Stockholm).	Retardateurs de flamme.	2.2.4. ; 4.1.1.
Substances présentes dans les produits cosmétiques muscs xylène et cétone, 3-BC, 4-MBC, benzophénone-3, OMC, parabènes	Données disponibles. Mesures spécifiques existantes et à venir (règlement européen, décision de police sanitaire pour le 3-BC).	Composés parfumants, filtres UV, conservateurs.	2.3. ; 6.
Pesticides Chlordécone	Ubiquitaires. Données limitées. Interdiction et suivi des contaminations (au titre de la convention de Stockholm).	Usage phytosanitaire ou biocide.	3.1.2. ; 4.1.1.
Autres substances présentées COV/COSV MTBE n-Hexane Q15	Données limitées. Pas de mesures réglementaires spécifiques.	Carburant Colles/diluants/désodorisants Traitement des textiles	5.2.2.2. 2.1.1. ; 5.3. 5.3. 5.3.

Le gouvernement a engagé depuis 2009 des actions pour mieux connaître les PE et diminuer l'exposition de la population française à ces substances. Ces actions ont été inscrites dans le Plan National Santé Environnement 2 (PNSE2 2009-2013) et dans le programme d'action sur la fertilité (2009) mené par le Ministère chargé de la santé.

Dans ce cadre, plusieurs travaux de recherche et d'expertise ont été menés. Ce rapport dresse un état des lieux de ces travaux et des recherches, en cours depuis février 2011 date à laquelle a été publié le précédent rapport au Parlement¹, réalisés par les instituts et les organismes investis à cet égard sur des champs divers mais complémentaires. Il rassemble en annexe certains éléments de contexte sur ce sujet, notamment la réglementation applicable aux substances présentant un risque PE.

Le présent rapport a été coordonné par les ministères chargés de la santé, du travail, de la consommation et de l'environnement. Il est élaboré sur la base des contributions des agences sanitaires et organismes d'expertise (l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES), l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS)).

Éléments de contexte.

La Direction Générale de la Santé avait saisi le 4 juin 2009 l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) et l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES), dans leurs champs de compétences respectifs, afin qu'elles réalisent une évaluation des risques liés à certaines substances. Ces travaux, pour certains en cours de finalisation, réalisent une évaluation globale des risques pour chacune des substances sélectionnées.

La même année, l'InVS avait été saisi pour réaliser une évaluation de l'évolution temporelle et géographique en France de trois phénomènes pathologiques liés à la reproduction masculine : qualité du sperme, fréquence des malformations uro-génitales (cryptorchidies et hypospadias) et variations du nombre de cas de cancer du testicule, ainsi que pour décrire la fertilité des couples de la population générale vivant en France.

Ces travaux sont complétés par d'autres relatifs aux mesures de l'imprégnation de la population et de l'environnement à ces substances.

Contenu du rapport.

1^{ère} partie : surveillance de l'exposition de la population et de l'environnement.

L'Institut de Veille Sanitaire (InVS), réalise dans le champ de la surveillance des populations deux types d'action :

- Des actions de surveillance des imprégnations des populations au moyen d'études de biosurveillance humaine incluant le dosage de biomarqueurs d'exposition aux

¹ Rapport au Parlement de février 2011 présentant les mesures déjà prises et celles envisagées pour diminuer l'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens.

substances suspectées d'être à l'origine de perturbations endocriniennes, qui ont été identifiées comme prioritaires² ;

- Des actions de surveillance épidémiologique visant à décrire des événements sanitaires en lien avéré ou suspecté avec les perturbateurs endocriniens (survenue de pathologies mais aussi effets précoces détectables biologiquement), afin notamment d'en surveiller les tendances temporelles et spatiales et d'évaluer l'efficacité des politiques de prévention.

Concernant la surveillance de l'imprégnation des populations aux substances PE, plusieurs travaux ont été initiés ces dernières années : le programme national de biosurveillance piloté par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) ESTEBAN (Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition), et le volet périnatal mis en œuvre au sein de la cohorte ELFE, qui intègrent la mesure de plusieurs substances à effet perturbateur endocrinien potentiel. A noter que des données d'imprégnation de la population française pour certaines de ces substances ont été obtenues dans le cadre de l'étude nationale nutrition santé (ENNS) réalisée en 2006 2007. Le programme national de biosurveillance permettra ainsi de surveiller les évolutions de l'imprégnation de la population au cours de ces dernières années.

Ces travaux sont complétés par ceux relatifs à la surveillance de l'exposition au chlordécone (volet biologique de l'étude Kannari³), à la surveillance épidémiologique des indicateurs de la reproduction humaine (indicateurs masculins, indicateurs féminins), des cancers et d'autres indicateurs cliniques et biologiques en lien éventuel avec les PE (fonction thyroïdienne, diabète, cohorte Timoun, surveillance professionnelle).

Concernant la surveillance de l'imprégnation de l'environnement, des substances prioritaires en termes de protection des milieux aquatiques et d'enjeux sanitaires associés ont été déterminées en 2013. Plusieurs familles de substances ressortent fortement de cet exercice de hiérarchisation : les phtalates, le bisphénol A et les parabènes. Ces substances feront l'objet de campagnes de mesures environnementales, renouvelées régulièrement, notamment par les Agences de l'Eau et permettront d'appuyer d'éventuelles mesures réglementaires et d'évaluer l'efficacité de mesures de gestion adoptées. Celles-ci ont fait et feront l'objet de campagnes de mesures.

2^{ème} partie : expertises menées par les agences.

Dans une seconde partie, sont présentés les travaux de l'ANSES et de l'ANSM sur le danger⁴ de certaines substances présentes dans les préparations, les articles et/ou ubiquitaires et dans les produits cosmétiques,

Concernant les substances chimiques, suite à la saisine de la DGS en 2009, l'ANSES a défini une liste de 12 substances PE et/ou reprotoxiques de type 2⁵ devant faire l'objet d'une évaluation prioritaire : le n-hexane, le toluène, le cis-CTAC, l'o-phénylphénol, le methyl tertiary butyl éther (MTBE), le 4-nitrophénol, le 4-nonylphénol, le chloroacétamide, le 4-tert-

² Voir annexe IV. Une hiérarchisation des biomarqueurs à analyser a été effectuée par consensus d'experts (notamment les membres du Conseil scientifique du programme national de biosurveillance et de l'étude ESTEBAN) afin de prioriser l'ordre d'analyse des substances en fonction notamment de contraintes logistiques. Cette liste a été présentée pour avis au groupe de suivi « risques émergents » du PNSE 2 (27 mai 2011).

³ Kannari : santé, nutrition et exposition au chlordécone aux Antilles.

⁴ On définit le « danger » d'une substance chimique comme une propriété intrinsèque d'un agent chimique susceptible de provoquer un effet nocif. Le « risque » se définit quant à lui comme la probabilité que le potentiel de nuisance soit atteint dans certaines conditions d'utilisation et/ou d'exposition. Le risque s'évalue donc en confrontant le danger et l'exposition. Ces notions de danger et de risque font souvent l'objet de confusions dans le langage courant

⁵ Dans la classification harmonisée européenne (inscrite à l'annexe VI du règlement CLP).

butylphénol, le 4-tert-octylphénol, le chlorocrésol et le DEGME. La caractérisation des dangers a porté prioritairement sur la sphère de la reproduction. L'existence d'effets PE autres que ceux en lien avec la fonction de reproduction n'a pas été spécifiquement recherchée.

Concernant les articles et ou ubiquitaires, les substances concernées sont celles appartenant aux familles de composés perfluorés, phtalates, polybromés et bisphénols qui sont susceptibles de rentrer dans la composition, de nombreux articles et, à ce titre, de se retrouver dans l'environnement. A l'exception des bisphénols autres que le BPA pour lesquels l'ANSES a publié un rapport sur leur toxicité en mars 2013⁶, les autres substances feront l'objet de rapports d'expertise et de publications par l'ANSES en 2014 et 2015.

Concernant les produits cosmétiques, l'ANSM a évalué certaines substances présentes dans les produits cosmétiques : les Muscs xylène et cétone, le 3-benzilidène camphor (3-BC), le 4-méthylbenzylidène camphor (4-MBC), la benzophénone-3, l'octyl méthoxycinnamate (OMC) et les parabènes (le méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène, l'isopropylparabène et le butylparabène). Celles-ci ont été sélectionnées à partir d'un rapport danois⁷ qui classe les substances en 2 catégories (1 et 2) selon leur effet de perturbateur endocrinien.

3ème partie : Evaluation des risques

Dans une troisième partie, sont présentées les résultats des évaluations des expositions humaines et l'évaluation des risques⁸ via l'alimentation (denrées alimentaires et eau destinée à la consommation humaine), l'environnement (air intérieur et poussières, sols et sédiments), les articles et préparations (études de composition : BPA dans les tickets thermiques, phtalates dans les jouets et les articles de puériculture, études de migration/émission : jouets et articles de puériculture, meubles rembourrés, meubles et produits de décoration, produits de consommation : toluène, n-hexane, Q 15, méthyl tertiary butyl éther ou MTBE), l'utilisation de produits cosmétiques (les muscs xylène et cétone, le 3-benzilidène camphor, le 4 benzilidène camphor, la benzophénone-3, l'octyl methoxycinnamate, les parabènes, le BPA et les phtalates), les dispositifs médicaux (phtalate de bis-(2-éthylhexyle), phtalate de butyle et de benzyle, phtalate de dibutyle, BPA).

4^{ème} partie : recherche.

La dernière partie décrit les travaux de recherche engagés au niveau national ; notamment dans le cadre du Programme National de recherche sur les PE (PNRPE) et des autres programmes nationaux, européens et internationaux.

⁶ ANSES Rapport d'expertise collective sur les autres composés de la famille des bisphénols : Bisphénol S, F, M, B, AP, AF, BADGE⁵

⁷ DHI

⁸ Le risque éventuel pour le consommateur a ainsi pu être estimé pour le BPA. Pour les autres substances cette évaluation est en cours.

L'article 4 de la **loi n°2012-1442 du 24 décembre 2012** visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A, prévoit que « *le Gouvernement présente au Parlement, dans un délai d'un an à compter de la promulgation de la présente loi, un **rapport relatif aux perturbateurs endocriniens**. Ce rapport précise les conséquences sanitaires et environnementales de la présence croissante de perturbateurs endocriniens dans l'alimentation, dans l'environnement direct, dans les dispositifs médicaux et dans l'organisme humain. Il étudie, en particulier, l'opportunité d'interdire l'usage du di-(2-éthylhexyl) phtalate, du dibutyl phtalate et du butyl benzyl phtalate dans l'ensemble des dispositifs médicaux au regard des matériaux de substitution disponibles et de leur innocuité* » (voir annexe I).

Le présent rapport, coordonné par les départements ministériels concernés (la Direction générale de la santé, la Direction générale de la prévention des risques, la Direction générale de la consommation et de répression des fraudes, la Direction générale du travail et la Direction générale de l'alimentation) est élaboré sur la base des contributions des agences sanitaires et organismes d'expertise (l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES), l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS)).

Il dresse un état des lieux des travaux d'expertise réalisés en France sur les perturbateurs endocriniens (PE) et présente les recherches en cours depuis février 2011, date à laquelle a été publié le précédent rapport au Parlement⁹. Il rassemble en annexe certains éléments de contexte sur ce sujet, notamment la réglementation applicable (voir annexe II). Il permet de réunir les travaux réalisés par les instituts et les organismes investis à cet égard sur des champs divers mais complémentaires.

Le contenu de ce rapport s'attache donc à exposer les actions menées en France de surveillance des populations et de l'environnement, d'évaluation des dangers, des expositions et des risques, liés à un certain nombre de substances ayant, ou fortement suspectées d'avoir, un effet perturbateur sur le système endocrinien de l'homme ou de l'animal.

Il met également en exergue les études d'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition humaine *via* l'alimentation, l'environnement, les articles et les préparations, l'utilisation des produits cosmétiques et des dispositifs médicaux (DM).

Ces études sont pour la plupart non encore finalisées. Elles mettent cependant, d'ores et déjà en évidence les nombreuses voies d'exposition possibles et le caractère ubiquitaire de ces substances, ce qui rend cette problématique préoccupante pour la Santé Publique et l'Environnement et rend complexe la surveillance des populations et de l'environnement.

⁹ Rapport au Parlement de février 2011 présentant les mesures déjà prises et celles envisagées pour diminuer l'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens.

Pour bien appréhender le contexte d'élaboration de ce rapport, il est aussi nécessaire de signaler les principales actions menées ces dernières années à l'échelle internationale, européenne et nationale :

A l'échelle internationale, de nombreux travaux ont été menés sur ce sujet. Ainsi, en septembre 2012, la communauté internationale a inclus les substances chimiques perturbatrices du système endocrinien comme «une nouvelle question de politique générale» sous l'Approche Stratégique de la Gestion Internationale des produits chimiques (SAICM). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en 2013 une « évaluation globale de l'état de la science sur les perturbateurs endocriniens »¹⁰. Par ailleurs, l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) développe des lignes directrices pour détecter et caractériser les effets PE des substances chimiques. Les experts des organismes français y collaborent activement. L'ensemble de ces travaux sont pris en compte dans le cadre des expertises mises en œuvre par les agences sanitaires et les organismes d'expertise impliqués.

A l'échelle européenne, de nombreux travaux ont été menés par plusieurs directions générales de la Commission européenne, en vue notamment d'établir des critères de définition des perturbateurs endocriniens (DG Recherche, DG environnement, DG entreprise, DG santé consommateurs, JRC Joint Research Center...). Plusieurs projets de recherche sur les PE ont notamment été financés dans le cadre du 7ème programme cadre de recherche européen (2007-2013). La Commission européenne organise régulièrement des réunions d'experts scientifiques d'une part, et de représentants experts des pays membres d'autre part, avec participation des représentants des associations et des industriels européens sur ce sujet.

Par ailleurs, la Commission élabore une stratégie européenne, qui devrait s'accompagner de divers projets d'amendements ou de rédaction de textes réglementaires adaptés aux perturbateurs endocriniens. La prise en compte des effets PE a été intégrée dans le cadre du règlement REACH¹¹ dès 2006 et plus récemment dans les règlements relatifs aux produits phytopharmaceutiques et aux produits biocides. Ces règlements illustrent la prise en compte de cette problématique dans la réglementation européenne.

Il est important de noter qu'il n'existe pas encore de définition réglementaire officielle européenne des PE, ni de critères harmonisés de classification de leurs effets. Cependant, la définition et les critères ont été discutés ces dernières années au sein de groupes de travail animés par la Commission européenne. La Commission européenne a reporté l'adoption d'une définition, initialement annoncée pour décembre 2013, afin de disposer du temps nécessaire pour mener au préalable une étude d'impact socio-économique. **L'adoption de cette définition est un enjeu majeur pour la mise en œuvre des dispositions réglementaires existantes mais aussi pour guider les instituts de recherche, les agences d'expertise, et les gouvernements dans l'établissement des listes de substances prioritaires à prendre en compte (voir annexe II sur les réglementations).**

¹⁰ WHO/UNEP. State of science of endocrine disrupting chemicals 2012.

¹¹ REACH : Règlement (CE) 1907/2006 du Parlement européen et du conseil du 18 décembre 2006, concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques.

A l'échelle nationale, les agences sanitaires ont été sollicitées pour évaluer et préciser le risque perturbateur endocrinien lié aux substances chimiques. Sur ce sujet, on se rapportera à la première synthèse réalisée en février 2011, et ayant fait l'objet d'un premier rapport du Gouvernement au Parlement. Le présent rapport fait le point sur l'ensemble des travaux d'expertise engagés depuis 2011 ainsi que sur les travaux de recherche.

Par ailleurs, l'intérêt croissant de l'ensemble des acteurs et de la société civile sur ce sujet a notamment conduit à deux initiatives parlementaires visant à interdire le bisphénol A (BPA), d'une part dans les biberons (loi du 30 juin 2010) et, d'autre part, dans les matériaux en contact direct avec des denrées alimentaires (loi du 24 décembre 2012, voir annexe I). La première de ces deux lois a conduit la Commission européenne à adopter une décision harmonisée d'interdiction du BPA dans les biberons dans l'ensemble des pays européens¹². Une proposition française de restriction de l'usage du BPA dans les papiers thermiques a, de plus, été transmise à l'agence européenne des produits chimiques, dans le cadre du Règlement REACH (en cours d'examen), ainsi qu'une classification harmonisée en tant que toxique pour la reproduction de catégorie 1B¹³ au titre du règlement européen CLP¹⁴.

Ces réglementations innovantes sur le BPA ont placé la France comme l'un des pays européens les plus volontaires sur ce sujet. Mais le BPA n'est qu'un exemple, d'autres substances sont concernées par des mesures visant à limiter leur usage et l'exposition des populations. Citons par exemple certains phtalates, très utilisés dans de nombreux produits courants, dans les plastiques notamment, dont l'interdiction généralisée des plus dangereux est en cours d'examen au niveau européen dans le cadre du règlement REACH. L'annexe II de ce rapport précise les substances PE ou suspectées de l'être en cours d'examen ou réglementées.

Par ailleurs, si une substance est interdite, il est nécessaire de s'assurer que les substituts ne présentent pas de risques non maîtrisés pour la santé et l'environnement. La substitution d'une substance suspectée d'avoir un effet PE est donc un enjeu majeur pour la santé, l'environnement et l'industrie. Dans la décision de substitution notamment, la notion de bénéfico-risque ne peut être ignorée. Ce rapport souligne son importance, en particulier dans le cadre de l'évaluation des produits de santé tels que les dispositifs médicaux.

D'une façon générale, l'essentiel des réglementations encadrant les produits chimiques est établi au niveau communautaire et les négociations sont menées auprès des institutions de l'Union européenne. Les pays doivent donc acquérir des connaissances et développer des arguments scientifiques pour proposer et justifier des actions qui auront un impact sur le marché européen des produits chimiques.

Enfin, rappelons que le Gouvernement français s'est engagé, lors de la conférence environnementale de septembre 2012, à élaborer une Stratégie Nationale sur les

¹² Directive 2011/8/UE concernant la restriction de l'utilisation du Bisphénol A dans les biberons en plastique pour nourrisson.

¹³ Inscrites à l'Annexe VI du règlement CLP. Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine, pour lesquelles les résultats d'études humaines ou animales ne sont pas suffisamment probants pour justifier une classification dans la catégorie 1.

¹⁴ CLP : Classification, Labelling, Packaging. Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

Perturbateurs Endocriniens (SNPE). Cette démarche s'inscrit dans le calendrier de l'élaboration par la Commission européenne de sa propre stratégie sur les perturbateurs endocriniens et devrait permettre à la France d'y contribuer activement. La SNPE, publiée le 29 avril 2014 (voir annexe III) donne des objectifs stratégiques qui seront notamment mis en œuvre dans le cadre du Plan National Santé Environnement 3. La stratégie fixe comme objectif premier la réduction de l'exposition de la population et de l'environnement aux PE, en mobilisant la recherche scientifique, la valorisation et la surveillance, l'expertise sur les substances, la réglementation et la substitution des substances, la formation et l'information. Ce rapport donne ainsi des informations qui devraient s'avérer utiles pour préciser les actions qui en découleront.

De nombreuses substances sont suspectées d'influer sur le système hormonal des hommes et des animaux¹⁵. Les connaissances sur les PE présents dans l'environnement et l'organisme humain sont cependant encore insuffisantes et l'effort pour développer les outils de détection des PE *in situ*, en couplant les outils biologiques et les techniques de chimie analytique, doit être poursuivi. Ces travaux devront s'intéresser à l'ensemble des systèmes hormonaux potentiellement atteints, chez l'homme et la femme ainsi qu'au sein de la faune et de la flore des milieux naturels.

Depuis 2009, le gouvernement a engagé des actions pour mieux connaître les PE et diminuer l'exposition de la population française à ces substances. Ces actions ont été inscrites dans le Plan National Santé Environnement 2 (PNSE2 2009-2013) et dans le programme d'action sur la fertilité (2009) mené par le Ministère chargé de la santé.

A cet effet, l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) a notamment été missionné pour élaborer une liste de substances pouvant avoir des effets sur la fertilité et susceptibles d'être présentes dans des produits grand public (voir annexe IV). Ainsi, une liste d'environ 120 substances regroupées en 6 familles chimiques a été établie¹⁶. Après une étude d'usage de ces substances, une liste prioritaire d'environ 50 substances classées reprotoxiques de catégorie 2¹⁷ dans la classification harmonisée européenne et/ou PE sur la reproduction a été constituée (liste des substances préoccupantes). Dans la mesure où il n'existe pas de classification harmonisée des PE, la sélection s'est faite à partir du rapport du Danish Hydraulic Institute de 2007 (DHI) élaboré à la demande de la Commission européenne. Ainsi, le DHI a constitué une liste de 428 substances scindée en quatre catégories. Sur celle-ci, 269 substances prioritaires classées en catégorie 1 et 2 ont été retenues par l'INSERM.

L'INSERM a alors engagé sur ces substances une expertise en analysant les différents effets reprotoxiques ou PE et leurs mécanismes, en fonction de leurs usages et des expositions potentielles que ceux-ci génèrent.

En parallèle à cette expertise collective, la Direction Générale de la Santé (DGS)¹⁸ a saisi l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) et l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES), dans leurs champs de compétences respectifs, afin qu'elles réalisent une évaluation des risques liée à ces substances en fonction de l'exposition à ces produits. Ces travaux, pour certains en cours de finalisation, devraient permettre une évaluation globale des risques par substance.

L'InVS a aussi été saisi pour réaliser une évaluation de l'évolution temporelle et géographique en France de trois phénomènes pathologiques liés à la reproduction

¹⁵ COM/2001/0262 : Communication de la Commission au Conseil et au Parlement Européen sur la mise en œuvre de la stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens - une série de substances suspectées d'influer sur le système hormonal des hommes et des animaux (COM (1999) 706)

¹⁶ Bisphénols, phtalates, retardateurs de flamme polybromés, perfluorés, parabènes, pyréthrinés et pyréthrynoïdes.

¹⁷ Inscrites à l'Annexe VI du règlement CLP. Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine, pour lesquelles les résultats d'études humaines ou animales ne sont pas suffisamment probants pour justifier une classification dans la catégorie 1.

¹⁸ Courrier du 4 juin 2009.

masculine : qualité du sperme, fréquence des malformations uro-génitales (cryptorchidies et hypospadias) et variations du nombre de cas de cancer du testicule, ainsi que pour décrire la fertilité des couples de la population générale vivant en France.

Par ailleurs, la surveillance des populations et de l'environnement est essentielle pour connaître et suivre les imprégnations des populations et de l'environnement dès lors qu'il y a un effet suspecté. Concernant l'imprégnation des populations, plusieurs travaux ont été initiés ces dernières années : le programme national de biosurveillance piloté par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) ESTEBAN (Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition), et le volet périnatal mis en œuvre au sein de la cohorte ELFE, qui intègrent la mesure de plusieurs substances à effet perturbateur endocrinien potentiel. Les premiers résultats sont attendus respectivement en 2014 et 2016. A noter que des données d'imprégnation de la population française pour certaines de ces substances ont été obtenues dans le cadre de l'étude nationale nutrition santé (ENNS) réalisée en 2006 2007. Le programme national de biosurveillance pourra ainsi vérifier l'évolution de l'imprégnation de la population au cours de ces dernières années.

Ces résultats seront complétés par ceux relatifs à l'imprégnation de l'environnement. Par exemple, suite à la Conférence Environnementale de 2012, des substances prioritaires en termes de protection des milieux aquatiques et d'enjeux sanitaires associés ont été déterminées. Celles-ci feront l'objet de campagnes de mesures, renouvelées régulièrement.

Les résultats de la surveillance des populations et de l'environnement sont présentés en première partie du rapport.

Dans une deuxième partie est décrit l'ensemble des travaux d'expertise des agences sanitaires et organismes compétents : ceux de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES), et de l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS). Ces travaux visent à évaluer les dangers de ces substances préoccupantes et permet de faire une synthèse des données et des études en cours.

Une troisième partie détaille les travaux d'évaluation des risques sanitaires de ces substances réalisés par ces mêmes agences.

Enfin sont présentés dans une quatrième et dernière partie les travaux de recherche sur les PE engagés dans le cadre du Programme National de recherche sur les PE (PNRPE) et des autres programmes nationaux, européens et internationaux..

1. SURVEILLANCE DES POPULATIONS ET DE L'ENVIRONNEMENT

1.1. SURVEILLANCE DES POPULATIONS

Dans le champ de la surveillance des populations, deux types d'actions sont menées par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) :

- Des actions de surveillance des imprégnations des populations au moyen d'études de biosurveillance humaine incluant le dosage de biomarqueurs d'exposition aux substances suspectées d'être à l'origine de perturbations endocriniennes, qui ont été identifiées comme prioritaires¹⁹ ;
- Des actions de surveillance épidémiologique visant à décrire des événements sanitaires en lien avéré ou suspecté avec les perturbateurs endocriniens (survenue de pathologies mais aussi effets précoces détectables biologiquement), afin notamment d'en surveiller les tendances temporelles et spatiales et d'évaluer l'efficacité des politiques de prévention.

1.1.1. SURVEILLANCE DE L'IMPREGNATION DE LA POPULATION HUMAINE

Les perturbateurs endocriniens sont présents de façon ubiquitaire dans l'environnement (air, eau, sol), les aliments et les produits de consommation, le plus souvent à l'état de traces. Les voies d'exposition humaine à ces polluants sont ainsi extrêmement diverses. Aussi, il est difficile de caractériser l'exposition aux PE sur la seule base de leur mesure dans quelques milieux. La mesure de l'exposition par le dosage de biomarqueurs d'imprégnation (biosurveillance) est ainsi particulièrement pertinente. De façon générale, les études de biosurveillance menées dans les pays industrialisés montrent une contamination des matrices biologiques humaines (sang, urine, lait, cheveux...) généralisée mais à de faibles doses.

1.1.1.1. ETUDE NATIONALE NUTRITION SANTE (ENNS)

Le volet environnemental de l'étude ENNS réalisé par l'InVS entre 2006 et 2007 montre que la population française métropolitaine présente des niveaux d'exposition aux métaux lourds et aux pesticides organochlorés globalement bas et conformes aux niveaux observés à l'étranger. Concernant les polychlorobiphényles (PCB) et d'autres pesticides (paradichlorobenzène et pyrèthrinoides), les niveaux observés en France sont notablement plus élevés que ceux observés dans d'autres pays. Toutefois, pour les PCB, seule une faible proportion de la population dépasse les seuils sanitaires proposés par l'ANSES pour la population générale. Ces particularités peuvent être mises en regard de certaines caractéristiques françaises d'usage des produits contenant ces substances et de contaminations de l'environnement.

¹⁹ Voir annexe IV. Une hiérarchisation des biomarqueurs à analyser a été effectuée par consensus d'experts (notamment les membres du Conseil scientifique du programme national de biosurveillance et de l'étude ESTEBAN) afin de prioriser l'ordre d'analyse des substances en fonction notamment de contraintes logistiques. Cette liste a été présentée pour avis au groupe de suivi « risques émergents » du PNSE 2 (27 mai 2011).

Les résultats détaillés du volet environnemental de l'étude nationale nutrition santé (ENNS) réalisée par l'InVS en 2006-2007 ont été publiés en 2011²⁰ et en 2013²¹. Ce volet spécifique de l'étude a eu pour objet d'estimer l'exposition de la population française de 18 à 74 ans à diverses substances chimiques, par la mesure de 42 biomarqueurs d'exposition. Ils correspondent à des contaminants chimiques de l'alimentation et de l'environnement retenus en fonction de leur intérêt en santé publique dont certains sont des perturbateurs endocriniens avérés ou suspectés : 11 métaux²² dosés dans un échantillon de près de 2000 personnes, ainsi que 6 PCB²³ (polychlorophényles) et trois familles chimiques de pesticides (organochlorés²⁴, organophosphorés et pyréthriinoïdes), dosés dans des échantillons de près de 400 personnes. Cette étude permet d'estimer pour la première fois les niveaux d'imprégnation de la population française à ces substances, de disposer des premières valeurs de référence françaises en population générale pour certaines, de comparer les résultats avec ceux observés lors d'études antérieures ou à l'étranger, et enfin d'analyser les déterminants de l'exposition.

Les résultats de cette étude²⁵ montrent que :

- la concentration sérique moyenne de PCB-NDL²⁶ a été divisée environ par trois en vingt ans (entre 1986 et 2007). Par ailleurs, moins d'1 % des adultes avaient en 2007 une concentration de PCB totaux supérieure au seuil critique proposé par l'ANSES (1800 ng/g de lipides) mais 15,3% des femmes en âge de procréer (18-45 ans) dépassaient ce seuil critique spécifique pour ce groupe démographique (700 ng/g de lipides). Les niveaux observés dans la population française sont du même ordre de grandeur que ceux observés dans d'autres pays d'Europe, mais environ cinq fois plus élevés que ceux des populations d'Amérique du Nord. Ce constat est probablement en lien avec des comportements alimentaires et un historique de la réglementation différents entre ces groupes de pays ;
- les concentrations de pesticides organochlorés observées sont relativement basses en métropole, ce qui traduit l'effet positif d'une interdiction déjà ancienne pour la plupart des composés. La faible valeur du rapport DDT/DDE dans ENNS confirme notamment que l'exposition au DDT a cessé depuis longtemps en France. Concernant les chlorophénols, pour la plupart, les concentrations moyennes françaises sont similaires à celles mesurées dans les études allemandes et américaines, excepté pour le 2,5 DCP et le 2,4 DCP dont les concentrations sont bien supérieures. Pour le 2,5 DCP, cela pourrait être lié à l'usage du p-DCB comme désodorisant ou antimite, plus important en France en 2007 que dans d'autres pays. Ce produit est désormais interdit (depuis 2009) ;
- les concentrations urinaires de dialkylphosphates (dérivés diméthylés et diéthylés), métabolites des pesticides organophosphorés, dans la population française âgée de 18 à 74 ans étaient inférieures à celles de la population allemande (9 ans

²⁰ Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux polluants de l'environnement – Volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé. Tome 1: Présentation générale de l'étude ; métaux et métalloïdes. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 151 p. [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_9270](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_9270).

²¹ Fréry N, Guldner L, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun, Bidondo ML. Exposition de la population française aux polluants de l'environnement – Volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé. Tome 2: Polychlorobiphényles et pesticides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. 180 p. [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_11441](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_11441).

²² Antimoine, arsenic, cadmium, chrome, cobalt, étain, mercure, nickel, plomb, uranium, vanadium

²³ Les PCB ou polychlorobiphényles sont interdits en France depuis 1987. Ce sont des produits de synthèse utilisés autrefois pour leurs propriétés lubrifiantes et isolantes (transformateurs électriques) ainsi que pour leur stabilité chimique et physique (encres, peintures).

²⁴ La plupart sont interdits aujourd'hui mais persistants dans l'organisme humain et dans l'environnement.

²⁵ InVS 2013.

²⁶ PCB-NDL : polychlorobiphényles non dioxin-like.

auparavant) mais supérieures à celles des Américains ou des Canadiens (pour les métabolites diméthylés) ;

- les concentrations urinaires de tous les métabolites de pyréthrinoïdes mesurés étaient plus élevées que celles observées en Allemagne, au Canada ou aux Etats-Unis. La consommation de certains aliments et l'utilisation domestique de pesticides (pour les traitements antipuces ou le traitement d'un potager) influencent de façon notable ces concentrations.

1.1.1.2. PROGRAMME NATIONAL DE BIOSURVEILLANCE

Dans le cadre du Plan National Santé Environnement 2, un programme de biosurveillance piloté par l'InVS a été mis en place. Il permet la mesure de l'exposition à des polluants environnementaux dont certains sont suspectés d'être des PE.

Le programme de biosurveillance comprend :

- la réalisation d'une enquête transversale ESTEBAN²⁷, auprès d'un échantillon représentatif de Français âgés de 6 à 74 ans ;
- un volet périnatal constitué par l'analyse de biomarqueurs chez les mères et leurs nouveau-nés inclus dans la cohorte ELFE²⁸. Les dosages de biomarqueurs devraient s'achever mi-2014.

Enquête ESTEBAN

Le recueil des données et échantillons biologiques dans le cadre de l'enquête ESTEBAN débutera en fin du 1^{er} trimestre 2014. Elle permettra de décrire les niveaux d'imprégnation par de nombreuses substances dont certaines sont suspectées d'être PE (BPA, phtalates, métaux, pyréthrinoïdes, PCBs, dioxines, PBDE et composés perfluorés) et de suivre l'évolution temporelle depuis 2006-2007 de ces imprégnations pour celles qui avaient déjà été mesurées dans ENNS. Les dosages de biomarqueurs d'imprégnation prendront place de façon centralisée, à l'issue de la phase de collecte qui s'achèvera au court du second semestre 2015.

L'étude ESTEBAN réalisée par l'InVS est une enquête transversale de biosurveillance couplée avec des examens de santé et un volet nutritionnel. Le volet biosurveillance permettra la description des niveaux d'exposition de la population (1000 enfants et 4000 adultes) résidant en France métropolitaine pour une centaine de substances retenues au regard de leurs impacts présumés et/ou observés sur la santé, dont de nombreuses substances suspectées d'être PE (BPA, phtalates, métaux, pyréthrinoïdes, PCBs, dioxines, PBDE et composés perfluorés...). Cette enquête est mise en place en lien avec les travaux menés dans le cadre de la stratégie européenne de biosurveillance, qui vise à l'harmonisation des pratiques et à la comparabilité des résultats en matière de biosurveillance dans les Etats membres. Elle a vocation à être répétée selon une périodicité d'environ 7 années, et sera ainsi un moyen de suivre l'impact des mesures de gestion. La collecte des données et échantillons biologiques nécessaires à la réalisation de cette étude démarrera en fin du 1^{er} trimestre 2014, et les dosages de biomarqueurs d'imprégnation prendront place de façon centralisée, à l'issue de la phase de collecte qui s'achèvera au court du second semestre 2015. Pour les biomarqueurs pour lesquels des données avaient été produites dans le cadre d'ENNS, les données collectées dans le cadre d'ESTEBAN permettront d'apprécier l'évolution des niveaux d'imprégnation de la population générale au cours des 7 années écoulées entre les deux enquêtes, contribuant ainsi notamment à l'évaluation de l'efficacité des mesures prises en termes de réduction des expositions.

²⁷ ESTEBAN : Environnement, SanTé, Biosurveillance, Activité physique, Nutrition.

²⁸ ELFE : Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance.

Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte ELFE

Le volet périnatal du programme national de biosurveillance vise à décrire l'exposition des mères ayant accouché en 2011 et de leurs nouveau-nés à des polluants environnementaux dont des PE suspectés (bisphénol A, phtalates, différents métaux, pyréthriinoïdes et autres pesticides). Des résultats exploratoires pourront également être produits à cette occasion concernant les composés perfluorés, retardateurs de flammes bromés, dioxines, furanes et PCBs.

Le volet biologique de l'étude pilote réalisée avant la mise en œuvre de la cohorte ELFE par l'InVS sur 296 mères ayant accouché en 2007 a permis d'estimer l'exposition des mères et de leurs nouveau-nés à des polluants environnementaux incluant de nombreuses substances suspectées d'être des PE²⁹ : bisphénol A, phtalates, composés perfluorés, retardateurs de flammes bromés, dioxines, furanes, PCBs, organoétains, plomb, atrazine, carbamates, glyphosate et pyréthriinoïdes. Le dosage des biomarqueurs a été effectué dans les urines, le lait, les cheveux maternels et dans le sang du cordon.

Les résultats des analyses montrent que plus de 90% des femmes présentaient des niveaux détectables de BPA, de phtalates, de métabolites de pyréthriinoïdes, de dioxines, furanes, ou PCBs, ainsi que de composés bromés ou perfluorés. Les biomarqueurs des organoétains, de l'atrazine ou du propoxur étaient détectés quant à eux chez moins de 25% des sujets. Malgré son utilisation importante en France, tant au niveau agricole que domestique, le glyphosate et son métabolite n'ont été détectés dans aucun des échantillons analysés.

Les niveaux observés sont du même ordre de grandeur que ceux observés chez des femmes en âge de procréer issues d'autres études menées au sein de populations générales françaises et étrangères (ENNS, NHANES, ECMS...) ou chez des femmes enceintes (étude Pélagie par exemple).

Le volet périnatal du programme national de biosurveillance est mis en œuvre sur un échantillon des mères ayant accouché en 2011 en France métropolitaine et de leurs nouveau-nés, constitué par les participantes à la cohorte Elfe ayant accepté la collecte d'échantillons biologiques. Cette étude vise à décrire les niveaux d'imprégnation par différents polluants, dont certains sont des perturbateurs endocriniens suspectés ou avérés : BPA (environ 1 800 dosages), phtalates (1 000 dosages), différents métaux (1 000 à 2 000 dosages), pyréthriinoïdes (1 100 dosages) et autres pesticides (1 000 dosages), PCB, dioxines et furanes (200 dosages), composés polybromés et perfluorés (280 dosages). Les dosages de ces biomarqueurs devraient s'achever d'ici mi-2014. Les résultats obtenus permettront de décrire les imprégnations de façon représentative de la population des femmes françaises ayant accouché en 2011 pour la plupart des biomarqueurs, et de façon plus exploratoire pour certains autres biomarqueurs (composés perfluorés, retardateurs de flammes bromés, dioxines, furanes et PCBs notamment). Les déterminants des niveaux d'imprégnation pourront également être explorés.

²⁹ Vandentorren S, Guldner L, Oleko A, Bidondo ML, Saoudi A, Fillol C, Frery N, Zeman F, Focant JF, Marchand P, Antignac JP, Dosage des biomarqueurs en maternité dans le cadre de l'enquête pilote Elfe (Etude longitudinale française depuis l'enfance), octobre 2007, InVS 2013. 47 p. [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_11443](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_11443).

1.1.1.3. SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION AU CHLORDECONE : VOLET BIOLOGIQUE DE L'ETUDE KANNARI

Le chlordécone est identifié comme un PE potentiel pour l'homme. Une étude d'imprégnation des populations antillaises par ce pesticide organochloré est en cours

Mise en évidence à la fin des années 1990, la contamination des sols par cette substance tant en Martinique qu'en Guadeloupe a conduit les autorités à s'interroger sur le niveau d'exposition des populations antillaises. Dans le cadre des actions du plan national chlordécone, l'imprégnation biologique par le chlordécone va être mesurée sur 2000 adultes au cours d'une enquête en population générale "Kannari : santé, nutrition et exposition au chlordécone aux Antilles" pilotée notamment par l'InVS et l'ANSES.

Cette étude a notamment pour objectif de décrire la distribution des niveaux d'imprégnation par le chlordécone des populations guadeloupéenne et martiniquaise.

1.1.2. SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont suspectés d'être à l'origine d'effets sanitaires, et notamment de concourir à la survenue de pathologies aussi diverses que des malformations urogénitales (cryptorchidies, hypospadias...), des cancers (testicule, sein, utérus...), le diabète, l'obésité, les troubles de la reproduction, des troubles du comportement ou des troubles de l'immunité.

CONTEXTE GENERAL

Depuis quelques décennies, certaines études ont mis en évidence une augmentation de l'incidence des anomalies de la différenciation de l'appareil génital mâle (hypospadias, cryptorchidie), du cancer du testicule et une diminution quantitative et qualitative de la production de spermatozoïdes. Des études épidémiologiques ont mis en relation ces altérations avec des modifications de l'environnement, et notamment avec l'exposition croissante à des molécules qui ont des effets de perturbateurs endocriniens³⁰. Ces molécules agiraient pendant la vie fœtale et néonatale en induisant des anomalies du développement testiculaire, responsables des altérations observées chez le nouveau-né, l'enfant ou l'adulte. Une diminution alarmante de la qualité du sperme a été observée en particulier chez les jeunes Danois.

Par la suite cette hypothèse s'est élargie à la santé reproductive féminine, incluant diverses pathologies (cancers génitaux, endométriose, fibromes, insuffisance ovarienne) ou troubles (puberté avancée et précoce) et aux effets sur la fécondité qui impliquent les deux géniteurs (augmentation du temps à procréer ou TTP³¹, naissances prématurées).

Les effets non reproductifs documentés par la suite ont été les effets thyroïdiens des PE.

Plus récemment des arguments expérimentaux (toxicologie notamment), fondés sur l'observation de la faune sauvage et épidémiologiques ont documenté les effets possibles des perturbateurs endocriniens sur d'importantes pathologies chroniques mettant en jeu des glandes endocrines, comme les cancers du sein et de l'utérus, le diabète, l'obésité, certains troubles du comportement ou encore des troubles de l'immunité.

³⁰ Effet agoniste des œstrogènes ou antagonistes des androgènes.

³¹ TTP : Time To Procreate.

Le rapport OMS/UNEP récemment paru³² fait le point actualisé des connaissances sur ces sujets.

Surveiller les événements sanitaires dont l'incidence est susceptible d'être affectée par les expositions aux PE permet de répondre à plusieurs objectifs :

- Estimer l'importance des phénomènes de santé concernés et les caractériser (en termes de lieu et de temps). Les pathologies concernées sont multifactorielles ou d'origine inconnue, et les données sur les effets sanitaires des PE sont encore insuffisantes (difficultés d'évaluation précise des expositions, suivi à long terme nécessaire pour des pathologies chroniques). Aussi, la connaissance du nombre de cas en lui-même ne renseignera pas sur la part qui peut être attribuée à l'exposition aux PE. Toutefois, la connaissance de l'importance et de la dynamique de ces phénomènes de santé peut fournir des éléments pour contribuer à en apprécier l'importance d'un point de vue de santé publique, et ainsi identifier les mesures de gestion pertinentes à mettre en œuvre ;
- De plus, si l'analyse descriptive ne peut fournir une preuve causale, le suivi des tendances temporelles et spatiales permet d'émettre ou d'argumenter des hypothèses pouvant faire l'objet de recherches à visée étiologique ;
- Détecter des phénomènes émergents, et contribuer à leur gestion anticipée ;
- Contribuer à l'évaluation des politiques de santé publique.

1.1.2.1. SURVEILLANCE DES INDICATEURS DE LA REPRODUCTION HUMAINE

Une étude sur la qualité du sperme en France a montré, une diminution significative de la concentration spermatique de 1,9%/an, entre 1989 et 2005. Par ailleurs, une augmentation significative du taux de patients opérés pour le cancer du testicule de 2,5%/an, ainsi que du taux d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie et hypospadias respectivement de 1,8%/an et de 1,2%/an chez les garçons de moins de 7 ans a été observée. Ces études, réalisées à l'échelle nationale, montrent l'intérêt de mettre en place une surveillance pérenne de ces paramètres.

Pour ce qui est de la santé reproductive féminine, l'évolution spatiale et temporelle de la puberté précoce chez la fille va être étudiée par l'InVS en vue de la mise en place d'une surveillance de cet indicateur.

CONTEXTE

Concernant la santé reproductive masculine et féminine, dans le cadre de l'étude Obseff (Observatoire épidémiologique de la fertilité en France)³³, une enquête nationale réalisée en 2007-2008³⁴ sur un échantillon représentatif de 1089 femmes, a permis d'établir un niveau de base du temps à procréer³⁵ ou TTP (time to procreate) en France : 24% et 11% des couples étaient sans enfants respectivement au bout de 12 et 24 mois sans contraception. Cet indicateur reflète simultanément la santé reproductive masculine et féminine.

³² Bergman, A., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K. A., and Zoeller, R. T. State of the science of endocrine disrupting chemicals-2012. 1-296. 2012. WHO and UNEP.

³³ Etude regroupant l'INSERM, l'InVS, le CNRS et l'INED (Institut National d'Etudes Démographiques) qui avait pour objectifs d'identifier les intérêts et limites des principaux types d'études épidémiologiques proposées pour caractériser la fertilité des couples de la population générale, de mettre en place et de valider l'estimation de la fertilité par l'approche du délai à procréer pour des tentatives de grossesse et du point de vue de la santé publique, de décrire la fertilité de la population vivant en France (infécondité involontaire).

³⁴ Slama R, Hansen OK, Ducot B, Bohet A, Sorensen D, Giorgis AL, Eijkemans MJ, Rosetta L, Thalabard JC, Keiding N & Bouyer J 2012 Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. Hum.Reprod. 27 1489-1498.

³⁵ temps mis par un couple pour obtenir une grossesse en l'absence de contraception.

Suite à un colloque commun du Ministère de la Santé et du Ministère de l'Environnement sur les expositions chimiques et la fertilité qui s'est tenu en 2008, l'InVS a été saisi en 2009 par le Ministère de Santé pour étudier l'évolution temporelle et géographique en France de 3 phénomènes liés à la reproduction masculine composant le syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS³⁶) : la qualité du sperme, la prévalence de certaines malformations urogénitales (cryptorchidie, hypospadias) et l'incidence du cancer du testicule.

INDICATEURS MASCULINS: FERTILITE MASCULINE

L'étude des tendances temporelles relatives aux malformations urogénitales et au cancer du testicule pour la période 1998-2008 publiés par l'InVS en 2011^{37, 38} à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) conclut en France métropolitaine, à :

- Une augmentation significative du taux de patients opérés pour le cancer du testicule de 2,5%/an.
- Une augmentation significative du taux d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie et hypospadias respectivement de 1,8%/an et de 1,2%/an chez les garçons de moins de 7 ans.

Par ailleurs, une étude sur la qualité du sperme en France sur la période 1989-2005 à partir d'un échantillon d'hommes proche de la population générale a été réalisée à partir des données de la base Fivnat^{39 40}. Celle-ci a enregistré durant la période d'étude les tentatives d'aide médicale à la procréation (AMP) en France. L'échantillon était composé d'hommes partenaires de femmes totalement stériles.

Les résultats sont robustes et montrent une diminution significative de la concentration spermatique, de 1,9%/an sur la période. Pour un homme de 35 ans (âge moyen au sein de l'échantillon), la concentration moyenne est ainsi passée au cours de la période étudiée de 73 à 50 millions de spermatozoïdes/ml.

On ne note pas de tendance significative concernant la mobilité totale. Une diminution significative de la qualité morphologique des spermatozoïdes (nombre de formes typiques) est également observée, mais n'est pas quantifiable.

L'étude des variations géographiques est en cours de publication.

³⁶ Testicular dysgenesis syndrome.

³⁷ Kudjawu Y, Uhry Z, Danzon A, and Bloch J. Cancer du testicule : évolution nationale et variations régionales du taux de patients opérés, 1998-2008. InVS 2011. [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_94970](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_94970).

³⁸ Paty AC and Gomes do Esperito Santo E. Etude des cryptorchidies et hypospadias opérés en France de 1998 à 2008 chez le petit garçon de moins de 7 ans à partir des données du PMSI. InVS. 2011. [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_9493](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_9493).

³⁹ Le Moal J, Rolland M, Wagner V, De Mouzon J. & Royère D 21-2-2012 Evolution de la concentration spermatique en France entre 1989 et 2005 à partir des données de la base FIVNAT. *BEH* **7-8-9** 98-102. [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_10470](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_10470).

⁴⁰ Rolland M, Le Moal J., Wagner V, Royere D & De Mouzon J. 2013 Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod.* **28** 462-470.

Conclusion

La diminution importante de la qualité du sperme, observée pour la première fois à l'échelle d'un pays et sur un très large échantillon proche de la population générale, est un signal préoccupant, qui renforce la nécessité d'une surveillance pérenne.

Cette étude et celles menées au sujet des tendances temporelles des malformations urogénitales et des cancers du testicule montrent que les indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire présentent en France une évolution temporelle convergente, compatible avec une ou plusieurs causes communes, ou avec des causes différentes de chronologies proches. Parmi les causes possibles, ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse d'une exposition globale et diffuse aux PE mais n'excluent pas d'autres hypothèses.

Perspectives de surveillance pérenne des indicateurs du TDS

Suite au bilan de l'évolution temporelle et géographique des indicateurs du TDS (malformations urogénitales, cancer du testicule, qualité du sperme), l'InVS va mettre en place une surveillance pérenne des trois indicateurs du TDS.

Des extractions périodiques du PMSI pourraient ainsi permettre d'actualiser régulièrement les résultats obtenus sur le cancer du testicule et les malformations urogénitales.

Quant à la qualité du sperme, cette surveillance est possible en partenariat avec l'Agence de Biomédecine (ABM) qui dispose d'un registre⁴¹ très proche de la base de données Fivnat. Il devrait permettre le suivi d'un échantillon constitué selon les mêmes critères que précédemment avec la base Fivnat. Cet échantillon présenterait un effectif important (plus de mille hommes par an), relativement homogène dans le temps et diversifié géographiquement.

INDICATEURS FÉMININS: FERTILITE FEMININE

Pour ce qui est de la reproduction féminine, l'incidence de la puberté précoce chez la fille est actuellement examinée en première approche, du fait de l'augmentation des cas perçue par certains cliniciens et du lien suspecté avec une exposition aux PE.

L'étude de faisabilité d'une surveillance de la puberté précoce de la fillette est en cours d'achèvement. La surveillance temporelle réalisée de manière prospective semble possible à partir des données de l'assurance maladie. Une analyse rétrospective à partir de données plus anciennes n'est à ce jour pas réalisable, celles-ci n'étant pas disponibles. L'étude des tendances spatiales est possible, mais l'interprétation des résultats nécessite de prendre en compte de possibles variations de pratiques de prise en charge médicale entre les régions.

PERSPECTIVES DE SURVEILLANCE A L'ECHELLE EUROPEENNE ET INTERNATIONALE

Les progrès réalisés en France dans l'informatisation des données médicales et médico-administratives permettent une utilisation à des fins de surveillance épidémiologique de certains indicateurs de la santé reproductive. Cette informatisation est en cours à l'échelle européenne et internationale.

Une harmonisation des pratiques de surveillance de la santé reproductive humaine entre différents pays permettrait des comparaisons entre pays (incidences, niveaux, dynamique des tendances observées), et représenterait un apport majeur pour l'analyse des variations

⁴¹ La remontée des données d'AMP vers ce registre a été rendue obligatoire par la réglementation depuis 2010. Il devient ainsi progressivement exhaustif.

spatiales des différents paramètres étudiés. Elle permettrait en outre la mise en commun de données concernant des indicateurs d'événements de santé reproductive dont l'analyse n'est pas possible à l'échelle d'un seul pays du fait de leur rareté.

Dans ce contexte, l'InVS a organisé en décembre 2013 un séminaire international⁴² visant à :

- Identifier des indicateurs dont la surveillance serait pertinente, notamment au regard de leur lien suspecté avec des expositions aux perturbateurs endocriniens,
- Identifier et analyser les sources de données disponibles dans d'autres pays, européens ou non, pour les indicateurs sélectionnés,
- Etablir comment ces données peuvent être exploitées ou si elles le sont déjà,
- Définir des étapes et des modalités à proposer pour une harmonisation de la surveillance visant à produire des indicateurs comparables entre pays participants.

Ce séminaire a débouché sur la création d'un réseau dénommé HURGENT (HUMAN Reproductive health and General Environment NeTwork), qui vise à accroître la coopération et l'échange d'expérience en matière de connaissance de la santé reproductive et de surveillance en lien avec l'environnement général. Quatre thématiques ont été identifiées comme prioritaires pour définir un socle commun pour une surveillance internationale : les indicateurs hormonaux, les indicateurs de la fertilité, les données hospitalières, les cancers et les malformations de la sphère reproductive.

1.1.2.2. SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES CANCERS

Au cours des dernières décennies, de nombreux progrès ont été réalisés dans la compréhension des origines et des mécanismes de développement des cancers. Il est admis à présent que les cancers peuvent avoir une origine génétique et une origine environnementale. Une surveillance épidémiologique des cancers est réalisée. Les outils présentés dans ce chapitre permettent de dégager des tendances d'évolution temporo-spatiale pour les pathologies concernées. Cependant, l'absence de données précises d'exposition ne permet pas d'évaluer la part attribuable à l'exposition aux PE.

Le dispositif de surveillance épidémiologique des cancers repose sur un partenariat entre le réseau français des registres des cancers (Francim), le service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon (HCL), l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Institut National du Cancer (INCa), et s'appuie sur les données des registres de mortalité (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'INSERM (CépiDc-Inserm)). Ce programme multi partenarial vise en particulier à produire et mettre à disposition régulièrement les indicateurs épidémiologiques essentiels (incidence, mortalité, survie, prévalence). Avec 22 registres des cancers généraux et 22 registres des cancers spécialisés en 2013, créés le plus souvent sur une base départementale, la couverture de la population des adultes par les registres des cancers est de l'ordre de 20 %. Les registres des cancers de l'enfant (tumeurs solides et hémopathies malignes) quant à eux couvrent l'ensemble du territoire national. Dans le cadre du plan chlordécone, un registre des cancers a été créé en Guadeloupe et celui de Martinique a été renforcé. Par ailleurs, l'étude Karuprostate menée en Guadeloupe par l'INSERM, a montré un lien⁴³ entre exposition au chlordécone et cancer de la prostate pour des personnes présentant certains facteurs de risques. Une étude similaire, Madiprostate, est actuellement conduite en Martinique afin de préciser ces résultats.

⁴² Human Reproduction disorders and exposure to endocrine disrupting chemicals (EDC) : which reproductive health monitoring systems for the future? International Workshop at InVS, 5-6 december 2013.

⁴³ L'existence d'un lien statistique entre une exposition et une pathologie ne signifie pas obligatoirement qu'il y ait une relation de cause à effet.

En complémentarité de ces registres, l'InVS développe un Système Multisources de Surveillance des Cancers (SMSC) qui a vocation, à terme, à couvrir l'ensemble du territoire. Le principe du SMSC est de constituer une base nationale de données individuelles, anonymes et croisées à partir de trois sources d'information à savoir le PMSI, les données ALD⁴⁴ de l'assurance maladie et les données d'anatomie et de cytologie pathologiques.

Ces outils ont pour objectif de mettre en évidence des tendances d'évolution. Cependant, l'absence de données précises d'exposition ne permet pas d'évaluer la part attribuable à l'exposition aux PE.

1.1.2.3. SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE D'AUTRES INDICATEURS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES EN LIEN EVENTUEL AVEC LES PE

Les PE sont également suspectés d'avoir des impacts à d'autres niveaux. Parmi ceux-ci, les perturbations de la fonction thyroïdienne et les troubles métaboliques.

LA FONCTION THYROÏDIENNE

Des études ont montré une augmentation de l'incidence des hypothyroïdies congénitales et des modifications biologiques des niveaux d'hormones thyroïdiennes. Une surveillance pérenne sera réalisée et l'inclusion de dosages d'hormones thyroïdiennes dans le cadre d'enquêtes transversales (ESTEBAN notamment) sera recherchée.

Une augmentation de l'incidence des hypothyroïdies congénitales (HC) a été rapportée dans plusieurs pays comme les Etats-Unis, l'Australie et le Royaume-Uni. Aux Etats-Unis, une augmentation de 3% par an des HC dépistées a été notée⁴⁵. En Australie, une augmentation des HC a été observée entre la période 1981-1987 (1,74/10 000) et 1988-1998 (3,5/10 000)⁴⁶. En Angleterre, une augmentation de 151% des HC dépistées a été observée entre 1994 et 2005⁴⁷.

Le lien entre une augmentation de l'incidence des HC et les PE est une hypothèse parmi d'autres. L'InVS réalise actuellement une étude temporelle rétrospective de cette pathologie sur la période 1984-2010 en lien avec l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE), chargée de son dépistage systématique national à la naissance. Cette étude montre une stabilité au cours du temps du taux de dysgénésies thyroïdiennes congénitales et une augmentation du taux d'hypothyroïdie congénitale avec glande en place. Devant ces résultats, il a été décidé de mettre en place une surveillance épidémiologique pérenne.

De plus, certaines études ont montré des modifications biologiques des niveaux des hormones thyroïdiennes sans traduction pathologique (dysthyroïdies biologiques) en lien avec des variations d'imprégnation pour certains PE. Les travaux réalisés dans le cadre de l'étude américaine NHANES (National and Health Nutrition Study) montrent des relations inverses entre les niveaux d'hormones thyroïdiennes (T3, T4) et les niveaux d'imprégnation par certains PE : plomb, cadmium, perchlorates, perfluorés, triclosan, parabènes, Bisphénol

⁴⁴ ALD : Affection de Longue Durée.

⁴⁵ Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, Therrell BL, Wallace J, Pass KA. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics*. 2010 May;125 Suppl 2:S37-47.

⁴⁶ Kurinczuk JJ, Bower C, Lewis B, Byrne G. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981-1998. *J Paediatr Child Health*. 2002 Apr;38(2):187-91.

⁴⁷ Pearce MS, Korada M, Day J, Turner S, Allison D, Kibirige M, Cheetham TD. Increasing Incidence, but Lack of Seasonality, of Elevated TSH Levels, on Newborn Screening, in the North of England. *J Thyroid Res*. 2010 Jan 28;2010:101948.

A, certains pesticides⁴⁸. Ces études portent en général sur plusieurs milliers de sujets. En France, la production de données concernant la fréquence des dysthyroïdies biologiques dans le cadre d'enquêtes transversales (telles qu'ESTEBAN notamment, voir ci-dessus) pourrait présenter un intérêt majeur pour la situation française. Il apparaît donc essentiel de réaliser ce type de dosages au sein de ces enquêtes.

LE DIABETE ET LA SURVEILLANCE NUTRITIONNELLE

Le diabète fait l'objet d'une surveillance spécifique mise en œuvre par InVS depuis 2001. Ce programme vise à fournir des indicateurs de fréquence, de gravité et d'évolution du diabète, en particulier la prévalence, l'incidence, la mortalité et les tendances et caractéristiques du diabète chez l'adulte ainsi que le risque vasculaire et les complications associés. L'enquête ESTEBAN (voir ci-dessus) qui inclut une mesure de la glycémie à jeun permettra d'estimer la prévalence du pré-diabète et du diabète. L'InVS met également en œuvre un système de surveillance nutritionnelle, portant à la fois sur les consommations alimentaires, l'activité physique et la sédentarité ainsi que sur divers marqueurs de l'état nutritionnel (incluant notamment des mesures directes de poids et de taille et la réalisation de prélèvements biologiques). L'étude ESTEBAN (voir ci-dessus) comprendra dans son volet nutritionnel l'ensemble de ces 3 axes (consommations alimentaires, activité physique, état nutritionnel). Les résultats de l'enquête permettront de mesurer les évolutions depuis la réalisation d'ENNS⁴⁹. De plus, la surveillance porte également sur des populations spécifiques comme les populations précaires, celles résidant en Outre-mer, les nourrissons.

ETUDE DE COHORTE TIMOUN

L'objectif principal de cette étude réalisée par l'INSERM, dans le cadre du Plan chlordécone en Martinique et en Guadeloupe, est d'étudier les liens entre l'exposition prénatale et périnatale aux polluants organochlorés, principalement le chlordécone, et le devenir de l'enfant à 7 ans au niveau endocrinologique (développement du système reproducteur, puberté), immunologique, infectieux, allergique (asthme notamment), métabolique (obésité, croissance), cardiovasculaire et du développement cognitif, moteur et comportemental. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective qui se poursuit avec le suivi des enfants ayant atteint l'âge de 7 ans. Les premiers résultats publiés en 2013 montrent que :

- le suivi de 153 nourrissons à l'âge de 7 et de 18 mois a montré que l'exposition pré ou postnatale au chlordécone est associée à une baisse des performances à des tests sur le développement cognitif et moteur des nourrissons à l'âge de 7 mois sans traduction

⁴⁸ Chen A, Kim SS, Chung E & Dietrich KN 2013 Thyroid hormones in relation to lead, mercury, and cadmium exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2008. *Environ Health Perspect.* 121 181-186

Jain RB 2013 Association between thyroid profile and perfluoroalkyl acids: Data from NHANES 2007-2008. *Environ Res* 126 51-59.

Jain RB 1-1-2014 Association between thyroid function and selected organochlorine pesticides: Data from NHANES 2001-2002. *Sci Total Environ* 466-467 706-715.

Koeppel ES, Ferguson KK, Colacino JA & Meeker JD 15-2-2013 Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007-2008. *Sci Total Environ* 445-446 299-305.

Suh M, Abraham L, Hixon JG & Proctor DM 23-10-2013 The effects of perchlorate, nitrate, and thiocyanate on free thyroxine for potentially sensitive subpopulations of the 2001-2002 and 2007-2008 National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Expo.Sci Environ Epidemiol.*

Sriphrapradang C, Chailurkit LO, Aekplakorn W & Ongphiphadhanakul B 2013 Association between bisphenol A and abnormal free thyroxine level in men. *Endocrine.* 44 441-447.

⁴⁹ Castetbon K., Hercberg S., Étude nationale nutrition santé, ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS) InVS 2007 [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_3793](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_3793).

clinique à l'examen médical. L'étude se poursuit avec de nouveaux tests adaptés pour des enfants âgés de 7 ans⁵⁰ ;

- l'exposition maternelle au chlordécone, au cours de la grossesse, apparaît associée de manière significative à une réduction de la durée de grossesse ainsi qu'à un risque augmenté de prématurité, vraisemblablement en raison des propriétés hormonales, oestrogéniques et progestagéniques du chlordécone.

SURVEILLANCE PROFESSIONNELLE

Ces dispositifs de surveillance en population générale n'excluent bien sûr pas la mise en œuvre de dispositifs spécifiques de populations professionnelles (agriculteurs, travailleurs de l'industrie plasturgique...) qui pourraient être particulièrement exposés aux PE. Dans ce domaine, l'InVS met en œuvre d'une part des outils permettant l'évaluation de l'exposition de certaines catégories professionnelles à des agents identifiés ou suspectés d'être PE.

C'est le cas par exemple de l'exposition à certains mélanges de solvants pétroliers contenant du N-hexane et du toluène⁵¹.

Pour l'exposition aux pesticides, la reconstitution en cours de la cohorte de chefs d'exploitations et de salariés agricoles déclarés ayant travaillé entre 1973 et 1993 dans une exploitation bananière en Martinique et en Guadeloupe permettra d'identifier les travailleurs ayant été exposés au chlordécone⁵² et de suivre les éventuels effets sanitaires.

Par ailleurs, le programme MATPHYTO, permet d'étudier les expositions aux produits phytosanitaires dans la population agricole en France métropolitaine⁵³.

De plus, la survenue d'effets sanitaires en lien avéré ou suspecté avec l'exposition aux PE est étudiée lors de la surveillance des cancers hormono-dépendants en lien avec l'activité professionnelle (notamment programme COSET). Ces résultats contribueront à la discussion générale sur les liens entre PE et santé et à l'établissement de recommandations en matière de prévention. Les résultats seront disponibles à partir de 2016.

1.2. SURVEILLANCE DE L'ENVIRONNEMENT

1.2.1. PRESENCE DANS L'ENVIRONNEMENT

DANS LES MILIEUX AQUATIQUES

Suite à la Conférence Environnementale de 2012, des substances prioritaires en termes de protection des milieux aquatiques et d'enjeux sanitaires associés ont été déterminées en 2013 dans le cadre de la feuille de route pour la transition écologique. Plusieurs familles de substances ressortent fortement de cet exercice de hiérarchisation : les phtalates, le bisphénol A et les parabènes. Ces substances feront l'objet de campagnes de mesures cycliques notamment par les Agences de l'Eau.

⁵⁰ Dallaire et al, 2012.

⁵¹ Etude rétrospective <http://expro.invs.sante.fr/matrices>. N-hexane classé R2 : substance préoccupante pour la fertilité dans l'espèce humaine. Toluène, classé R2 : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets toxiques possibles sur le développement.

⁵² pesticide organochloré considéré comme PE potentiel un pesticide organochloré considéré comme PE potentiel.

⁵³ http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3099.

Les phtalates, les parabènes, le bisphénol A font partie des substances suspectées d'être des PE⁵⁴.

En raison de leur caractère ubiquitaire et leurs propriétés perturbatrices endocriniennes, les phtalates et les parabènes seront recherchés en priorité.

Un des engagements de la Conférence Environnementale du 14 et 15 septembre 2012 et de la feuille de route pour la transition écologique qui en a découlé, stipule que «*pour les polluants émergents dans l'eau, une liste de 4 ou 5 substances prioritaires sera définie et un calendrier de campagnes de mesures, qui passeront d'exceptionnelles à cycliques*».

La priorisation de ces substances a été réalisée selon un référentiel établi⁵⁵ et s'appuie notamment sur les résultats des analyses réalisées sur des prélèvements d'eaux souterraines et superficielles ainsi que sur des ressources en eau utilisée pour la production d'eaux destinées à la consommation humaine (EDCH)⁵⁶.

Le critère «*traitabilité*» de l'eau n'est pas pris en compte dans cet exercice, critère qui pour chaque molécule dépend du type de filière de traitement mis en œuvre pour produire de l'EDCH. *In fine*, l'évaluation des risques sanitaires s'appuie également sur des données de contamination de l'eau telle que délivrée au robinet du consommateur. En détail, les données utilisées pour sélectionner les substances prioritaires sont les suivantes.

Pour les eaux de surface

- Données d'une campagne exceptionnelle des eaux de surface (littorales et eaux douces) en cours de réalisation par l'INERIS à la demande du ministère de l'écologie, 100 molécules ont été recherchées dans l'eau et 135 dans les sédiments ;
- Données de surveillance des agences de l'eau 2007-2010 dans les eaux de surface (matrice eau et sédiment) pour les substances analysées par les agences de l'eau en métropole ;
- Données des campagnes d'analyses menées en 2011-2012 par le Ministère de la Santé et le Laboratoire d'hydrologie de Nancy de l'ANSES sur les ressources d'eaux superficielles destinées à la production d'eau potable (plus de 100 substances recherchées dont 51 substances communes avec les autres campagnes de mesure).

Pour les eaux souterraines

- Données de la campagne exceptionnelle de l'INERIS dans les Départements d'Outre-mer ;
- Données de la campagne de mesure exceptionnelle 2011 pour environ 400 substances dans les eaux souterraines en métropole ;
- Données des campagnes réalisées par le Ministère chargé de la Santé et le Laboratoire d'hydrologie de Nancy de l'ANSES sur les ressources d'eau souterraine utilisée pour la production d'eau potable.

⁵⁴ Voir par exemple le document de travail de la Commission Européenne du 30 novembre 2007.

⁵⁵ Référentiel de Priorisation, conçu dans le cadre du Plan National Micropolluants pour assurer une harmonisation des listes priorisées au niveau national dans le milieu aquatique. Les Agences de sécurité sanitaire ont également fourni des propositions.

⁵⁶ Note d'appui scientifique et technique de l'Anses du 5 août 2013 réalisée dans le cadre de la mise en œuvre de l'objectif de la feuille de route pour la transition écologique portant sur les polluants émergents dans l'eau.

Résultats

En tête de liste on remarque la présence de résidus de plusieurs composés de la famille des phtalates, le bisphénol A, trois parabènes et les cyanures (libres) au-delà du seuil de détection analytique. On retrouve également parmi les 30 premières substances des composées appartenant à la famille chimique des dioxines et furannes et des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), des retardateurs de flamme bromés (octabromodiphényléther et décabromodiphényléther (BDE-209)), six composés à usage phytosanitaire ou biocide (déisopropyldéséthyl atrazine, AMPA, p,p' dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE 44'), p,p' dichlorodiphényldichloroéthane (DDE 44'), carbendazime et méthoxychlor), trois résidus médicamenteux et hormones (kétoprofène, oxazepam et estrone) et trois substances industrielles (4-tert-butylphénol, 3,4-dichloroaniline et octylphénol).

Parmi ces 30 substances, certains composés dépassent significativement le seuil de concentration de 0,1 µg/L, identifié comme un seuil de préoccupation. C'est le cas des phtalates (diisobutylphthalate, di-n-butylphthalate, le diethyl phthalate, benzylbutylphthalate, et diisononyl phtalate), du bisphénol A, des parabènes (éthylparabène, propylparabène, methylparabène), des cyanures et de l'acide amino méthyl phosphorique (AMPA). Seules les familles retenues dans le cadre de cet engagement (5 familles au total) et dont les propriétés PE sont suspectées sont décrites ci-dessous.

Phtalates

Les phtalates, utilisés comme plastifiants dans de nombreuses applications, font partie des substances dites «ubiquitaires» car ils sont fréquemment retrouvés dans tous les compartiments environnementaux. Ils sont utilisés dans de nombreux articles de consommation courante et certains phtalates font l'objet de limitations européennes, notamment dans les jouets ou dans les articles en contact alimentaire. Ils restent cependant largement utilisés, avec une production mondiale d'environ 3 millions de tonnes par an, dont près de 100 000 tonnes pour la France. Leur principale toxicité se manifeste sur la reproduction ce qui les rend préoccupants pour la santé humaine mais aussi pour le maintien des populations des écosystèmes.

Il n'a pas été possible d'identifier un phtalate comme substance sentinelle pour toute la famille car l'usage et les propriétés (volatilité et propriétés de transfert) varient d'une molécule à l'autre.

Bisphénol A Il s'agit encore une fois d'une substance ubiquitaire, de large utilisation et identifiée comme PE. Il est retrouvé dans les eaux de surface et dans les eaux souterraines avec des taux de quantification très significatifs dans tous ces compartiments notamment avec une fréquence de dépassement du seuil de 0,1 µg/L aux alentours de 10 % dans les deux cas.

Pour ce qui concerne l'exposition hydrique *via* la consommation d'eau du réseau de distribution d'eau potable, sa contribution à l'exposition totale est estimée à moins de 0.1 %⁵⁷.

⁵⁷ Evaluation des risques du bisphénol A pour la santé humaine Rapport d'expertise collective ANSES, mars 2013

Parabènes

Du fait de leur activité antibactérienne et antimycosique, les parabènes sont utilisés en Europe comme conservateurs dans des produits cosmétiques⁵⁸, des médicaments et dans un nombre limité de denrées. Ainsi, du fait de leur très large utilisation, ils peuvent être identifiés comme composés ubiquitaires, mais un peu moins d'études ont été consacrées à ces composés pour confirmer leur forte présence dans le milieu aquatique. Les substances les plus quantifiées dans l'étude prospective de 2012 sur les eaux de surface appartiennent à la famille des parabènes. Les fréquences de quantification sont proches de 100% pour les 3 substances. L'ordre de fréquence de quantification est le suivant : éthylparabène > propylparabène > methylparabène. Dans les eaux souterraines, si ces trois parabènes ont été recherchés lors de la campagne exceptionnelle en métropole en 2011, seul le propylparabène y a été quantifié à une fréquence très faible de 0,4 %. Il est toutefois à noter une LOQ⁵⁹ de recherche dans les eaux souterraines près de 40 fois supérieure à celle utilisée pour les eaux de surface. Les fréquences de dépassement du seuil de préoccupation 0,1 µg/L sont quant à elles comparables entre les eaux de surface et les eaux souterraines, inférieures à 0,5 % dans les deux cas. A noter aussi que ces molécules ont une très forte réactivité avec le chlore, et sont susceptibles de former des produits de dégradation (transformation) (di)chlorés relativement stables.

La maîtrise des risques liés aux résidus de médicaments dans l'environnement

La maîtrise des risques liés aux résidus de médicaments dans l'environnement est l'un des engagements du Grenelle de l'Environnement⁶⁰. Dans ce contexte a été publié le Plan National sur les Résidus de Médicaments dans l'eau (PNRM 2010-2015) des ministres chargés de la santé et de l'écologie qui prévoit plusieurs actions déclinées en trois axes de travail⁶¹. Bien que ce plan ne soit pas dédié aux PE, certaines substances pharmaceutiques peuvent être concernées, du fait de leurs mécanismes d'action.⁶²

Le suivi environnemental approfondi qui sera mené sur ces substances prioritaires qui seront sur la liste des substances pertinentes à surveiller cycliquement permettra d'appuyer d'éventuelles mesures réglementaires et d'évaluer l'efficacité de mesures de gestion adoptées.

1.2.2. EFFETS SUR L'ENVIRONNEMENT

Un impact des PE sur l'environnement, et en particulier sur la faune, a été observé, notamment la féminisation de populations de poissons ou le phénomène d'imposex (développement d'organes génitaux mâles chez les femelles) chez les gastéropodes marins, des atteintes osseuses chez les phoques, des malformations de l'appareil génital chez les cervidés et la diminution du nombre d'espèces de batraciens.

Plusieurs études menées au titre des appels à projet de recherche du programme national de recherche sur les PE ont permis de préciser les connaissances sur les mécanismes d'action.

⁵⁸ nombreux produits d'hygiène et de toilette tels que shampooings, crèmes hydratantes, mousses à raser, gels nettoyant.

⁵⁹ LOQ Limit of Quantification : limite de quantification.

⁶⁰ Action n°47 du Plan National santé environnement 2 (2009-2013).

⁶¹ Evaluation des risques environnementaux et sanitaires en vue d'acquérir des connaissances scientifiques et techniques relatives à la présence, au devenir et aux effets de ces médicaments sur l'environnement et sur la santé humaine ; gestion des risques environnementaux et sanitaires en vue de contrôler et réduire les émissions de résidus de médicaments dans l'environnement ; renforcement et structuration des actions de recherche.

⁶² Substances ayant une action directe ou indirecte du système hormonal (contraceptif, traitement thyroïdien, traitement du diabète...).

De plus, le suivi des milieux, notamment aquatiques, permet également d'établir et de préciser le lien entre des PE et les écosystèmes. Par exemple, l'INERIS réalise des études sur les effets sur le milieu aquatique des rejets de plusieurs secteurs industriels. Les résultats de ces études permettront d'améliorer les procédures de surveillance des rejets industriels et la mise en œuvre de mesures de réduction des émissions par les établissements concernés.

L'unité d'écotoxicologie *in vitro* et *in vivo* de l'INERIS a développé au cours des 10 dernières années un ensemble d'outils utilisables pour évaluer la contamination des milieux par les PE et pour caractériser les effets de cette contamination sur les organismes aquatiques.

En 2008, le ministère chargé de l'écologie a sollicité l'INERIS afin que ces outils soient mis en œuvre sur la rivière Dore (Puy-de-Dôme) suite à l'observation de poissons présentant une hypertrophie des gonades. Les travaux de l'INERIS⁶³ ont permis d'identifier :

- le mécanisme à la base de cette observation : masculinisation sévère des poissons,
- la source de la contamination : les effluents d'un établissement industriel en amont,
- les substances potentiellement en cause.

Cette action se poursuit afin d'évaluer les effets des mesures prises par l'industriel à l'origine du rejet sur le milieu récepteur (réduction à la source, amélioration du procédé épuratoire).

Cette étude était la première en France à mettre en évidence les effets d'un rejet de l'industrie pharmaceutique sur le milieu aquatique. L'étude a alors été élargie pour identifier les établissements impliqués dans la synthèse de matières premières pharmaceutiques ou dans la formulation de médicaments à usage humain ou vétérinaire, ayant un rejet direct ou indirect dans le milieu.

Ce travail d'inventaire s'est appuyé sur la base de données des installations classées, sur les données collectées auprès des Direction Régionale de l'Environnement de l'Aménagement et du Logement (DREAL) et des agences de l'eau ainsi que sur un ensemble de données publiques ou confidentielles fournies par l'ANSM. Les conclusions n'ont pas encore été rendues.

Afin de compléter les données précédemment acquises, une seconde campagne de surveillance sera réalisée et portera notamment sur d'autres établissements et d'autres secteurs d'activité. Seront particulièrement étudiés les rejets de l'industrie extractive, de l'industrie du bois. En effet, cette industrie est suspectée d'impacter les peuplements piscicoles sur la rivière Loue (Franche-Comté). De même, des réflexions sont en cours pour déployer une approche similaire autour des rejets des bio-raffineries. En effet, en raison de l'utilisation de ressources issues de la biomasse, des effets de type PE pourraient être observés à l'aval de ces établissements.

Ces travaux contribueront à l'accroissement des connaissances sur les effets que les établissements industriels sont susceptibles d'induire dans les milieux aquatiques à la suite de leurs rejets. Ils pourront ainsi contribuer :

- à l'amélioration des procédures de surveillance des rejets industriels en intégrant au sein de l'action RSDE⁶⁴ de nouvelles substances ou des effets mesurés sur les organismes du milieu récepteur mais aussi,
- à la mise en œuvre de mesure de réduction des émissions par les établissements concernés.

⁶³ rapports DRC-09-103257-03559A et DRC-10-109441-13986A.

⁶⁴ Recherche et Réduction des Substances Dangereuses dans l'Eau.

2. EVALUATION DES DANGERS

On définit le «danger» d'une substance chimique comme une propriété intrinsèque d'un agent chimique susceptible de provoquer un effet nocif. Le «risque» se définit quant à lui comme la probabilité que le potentiel de nuisance soit atteint dans certaines conditions d'utilisation et/ou d'exposition. Le risque s'évalue donc en confrontant le danger et l'exposition. Ces notions de danger et de risque font souvent l'objet de confusions dans le langage courant.

2.1. SUBSTANCES PRESENTES DANS DES MELANGES

Suite à la saisine de la DGS en 2009, l'ANSES a défini une liste de 12 substances PE et/ou reprotoxiques de type 2⁶⁵ devant faire l'objet d'une évaluation prioritaire : le n-hexane, le toluène, le cis-CTAC, l'o-phénylphénol, le methyl tertiary butyl éther (MTBE), le 4-nitrophénol, le 4-nonylphénol, le chloroacétamide, le 4-tert-butylphénol, le 4-tert-octylphénol, le chlorocrésol et le DEGME. La caractérisation des dangers a porté prioritairement sur la sphère de la reproduction. L'existence d'effets PE autres que ceux en lien avec la fonction de reproduction n'a pas été spécifiquement recherchée.

La classification reprotoxique 2 (R2), résulte de la classification harmonisée Européenne du Règlement CLP⁶⁶. Il n'existe pas de classification harmonisée des PE. Par conséquent la sélection s'est faite sur la base de la liste de 428 substances établie à la demande de la Commission européenne en mai 2007 (Rapport DHI, Danish Hydraulic Institute), liste scindée en 4 catégories.

Les travaux d'évaluation des risques pour les usages identifiés seront publiés par l'ANSES en 2014.

Parmi les substances susmentionnées, seules celles figurant sur les listes des PE potentiels, selon les données européennes⁶⁷ seront décrites ci-après. Il n'est cependant pas exclu que certaines des substances classées R2 ne figurant pas sur ces listes aient également des effets PE. Les substances concernées par ces évaluations sont décrites ci-dessous:

2.1.1. MTBE

Le MTBE a fait l'objet d'une évaluation par l'ANSES en raison de sa classification en tant que PE de catégorie 1 selon le DHI (PE1).

L'expertise montre, sur la base d'études chez l'animal exposé pendant la gestation, que le MTBE n'est pas toxique pour le développement à des concentrations tolérables pour la mère. En revanche, d'autres études expérimentales (*in vitro* et *in vivo*) ont montré une atteinte de la spermatogenèse. Plusieurs études rapportent également des modifications des concentrations plasmatiques hormonales (augmentation de FSH, œstradiol, corticostérone, diminution d'hormones thyroïdienne T3, altération des taux de LH).

2.1.2. O-PHÉNYLPHÉNOL (OPP)

L'o-phénylphénol (OPP) fait l'objet d'une évaluation par l'ANSES car il est classé PE de catégorie 2 selon le DHI (PE 2).

⁶⁵ Dans la classification harmonisée européenne (inscrite à l'annexe VI du règlement CLP).

⁶⁶ CLP Règlement (CE) n° 1272/2008. Classification, étiquetage et emballage des substances et mélanges.

⁶⁷ Danish Hydraulic Institute, 2007. Study on enhancing the endocrine disrupter priority. DHI, 2007; BKH, 2002.

L'expertise réalisée sur la base des données disponibles chez l'animal a conduit à considérer les effets de l'OPP sur le développement *in utero* (augmentation de l'incidence des portées présentant des résorptions fœtales en l'absence de toxicité maternelle) pour l'évaluation des risques sanitaires.

2.1.3. 4-NITROPHÉNOL

Le 4-nitrophénol fait l'objet d'une évaluation par l'ANSES car il est classé PE de catégorie 2 (PE 2) selon le DHI.

L'expertise réalisée sur la base des données disponibles chez l'animal montre que l'exposition quotidienne de souris par gavage pendant la gestation entraîne une diminution du taux de survie et une diminution du gain de poids corporel, par rapport aux témoins.

Pour des niveaux d'exposition relativement élevés, on n'observe pas d'effet sur la reproduction ou sur le développement chez le rat et la souris.

2.1.4. LE 4-TERT-BUTYLPHÉNOL

Cette substance fait l'objet d'une évaluation par l'ANSES en raison de sa classification en tant que PE de catégorie 2 (PE 2) selon le DHI.

L'expertise réalisée sur la base des données disponibles chez l'animal montre que des effets reprotoxiques sont observés lors d'administration par voie orale chez le rat.

2.1.5. 4-TERT-OCTYLPHÉNOL

Ce composé fait l'objet d'une évaluation par l'ANSES en raison de sa classification en tant que PE potentiel. Il est étiqueté PE de catégorie 1 selon le DHI (PE1).

2.1.6. CHLOROCRÉSOL (4-CHLORO-3-METHYL PHÉNOL)

Cette substance fait l'objet d'une évaluation par l'ANSES en raison sa classification en tant que PE de catégorie 2 selon le DHI (PE2).

L'expertise réalisée sur la base des données disponibles chez l'animal concernant les effets de toxicité générale et de reprotoxicité montre une baisse du poids moyen fœtal par portée, et une augmentation significative mais faible du nombre de cas de microphthalmies et d'anophthalmies.

2.2. SUBSTANCES PRESENTES DANS DES ARTICLES ET/OU UBIQUITAIRES

Les substances concernées sont celles appartenant aux familles de composés perfluorés, phtalates, polybromés et bisphénols qui sont susceptibles de rentrer dans la composition, de nombreux articles et, à ce titre, de se retrouver dans l'environnement.

A l'exception des bisphénols autres que le BPA pour lesquels l'ANSES a publié un rapport sur leur toxicité en mars 2013⁶⁸, les autres substances feront l'objet de rapports d'expertise et de publications par l'ANSES en 2014 et 2015.

2.2.1. BISPHÉNOLS

La structure chimique commune aux composés de la famille des bisphénols leur confère des propriétés œstrogéniques.

Le BPS, le BPF, et le BPAP sont des substituts potentiels du BPA qui sont utilisés notamment comme révélateur dans les papiers thermiques. Le BPS sert également dans la synthèse d'un intermédiaire (polyéthersulfone) qui est, par exemple, utilisé pour la fabrication de biberons et de vaisselle pour enfants.

Les BPB, BPM et le BPAF sont utilisés pour la fabrication industrielle des plastiques. Le BADGE, quant à lui est utilisé pour la synthèse de certaines résines époxydes pouvant être utilisées dans le revêtement intérieur de contenants alimentaires (boîtes de conserve, canettes).

Les composés suivants de la famille des bisphénol : BADGE ou bisphénol A diglycidylether, bisphénol B (BPB) et bisphénol M (BPM), bisphénol S (BPS), bisphénol F (BPF), ou AP (BPAP) ont fait l'objet d'une analyse de leur profil toxicologique. De plus, une enquête de filière a d'autre part été réalisée en 2010-2011 concernant le bisphénol S, le BADGE, le bisphénol B et le bisphénol M.

L'analyse des données disponibles montre que la structure chimique commune aux composés de la famille des bisphénols leur confère des propriétés œstrogéniques.

Il ressort toutefois de cette revue de la littérature sur les autres bisphénols qu'à l'heure actuelle, les données toxicologiques disponibles ne sont pas suffisantes pour évaluer la toxicité des bisphénols M, S, B, AP, AF, F et BADGE. De même, les données concernant les préparations et/ou articles contenant les bisphénols M, B, S et BADGE, ainsi que les contaminations environnementales potentielles engendrées par ces composés sont trop parcellaires pour permettre une évaluation de l'exposition de la population générale. Au final, il n'est donc pas possible de conduire une évaluation des risques sanitaires liés à une utilisation de ces composés dans des produits de consommation, ce qui doit inciter à la plus grande précaution en matière de substitution du BPA par ces composés.

⁶⁸ ANSES Rapport d'expertise collective sur les autres composés de la famille des bisphénols : Bisphénol S, F, M, B, AP, AF, BADGE⁶⁸

2.2.2. PERFLUORES

Les perfluorés sont utilisés dans de nombreuses applications industrielles, notamment pour les traitements anti-tâche et imperméabilisant de textiles (vêtements, tissus, tapis, moquettes...), les enduits résistants aux matières grasses appliqués sur certains emballages alimentaires en papier et carton, les mousses anti-incendie, les tensioactifs utilisés dans l'exploitation minière et les puits de pétrole, les cires à parquet.

Les molécules les plus connues sont l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) et le sulfonate de perfluorooctane (PFOS).

Le PFOA est classé cancérigène de catégorie 2 et toxique pour la reproduction de catégorie 1B. Il est par ailleurs sur la liste candidate à l'autorisation selon la réglementation REACH. De plus, le PFOA n'est pas autorisé dans les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires⁶⁹. Il ne fait pas partie des substances prioritaires de la Directive Cadre sur l'Eau⁷⁰.

Le PFOS est classé toxique pour la reproduction de catégorie 1B. Il fait partie des nouvelles substances rajoutées sur la liste des substances couvertes par la convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants (POP). Leur production, mise sur le marché et leur utilisation soit en tant que telles, soit dans des préparations, soit sous forme de constituant d'article sont interdites⁷¹, sauf dérogations.

Aucun perfluoré ne figure sur la liste des substances classées PE selon les données européennes (DHI).

La majeure partie des articles contenant des composés perfluorés sont fabriqués en dehors du marché européen et il est difficile d'obtenir des informations spécifiques sur les perfluorés présents dans des articles importés. Depuis 2002, une baisse des niveaux de PFOS et PFOA dans l'environnement est observée, contrairement aux dérivés sulfonés à courte chaîne. La présence des PFAS dans l'environnement est d'origine anthropique. Il existe à la fois des sources directes et indirectes d'émission de PFAS dans l'environnement (eaux, air).

D'autres composés perfluorés peuvent être présents dans des articles ou produits de consommation et potentiellement rencontrés dans différents compartiments de l'environnement. Ainsi, l'ANSES fera en 2014 un état des connaissances sur cette famille de composés. L'objet de ce rapport sera de recenser les données disponibles ou en cours d'acquisition concernant les dangers potentiels d'un certain nombre de composés de la famille des perfluorés ainsi que des données d'usage et de contamination de différents produits ou compartiments de l'environnement, incluant les eaux et l'alimentation. L'objectif final de ce rapport sera de définir les principaux effets toxiques en lien avec une exposition à ces composés et de déterminer les sources principales d'exposition humaine, en vue de prioriser les perfluorés qui pourront faire l'objet, dans un second temps, d'une évaluation des risques sanitaires (ERS).

⁶⁹ Règlement (UE) n°10/2011

⁷⁰ Directive 2000/60/CE

⁷¹ Règlement 850/2004

2.2.3 PHTALATES

Les phtalates sont utilisés comme plastifiants des matières plastiques pour les rendre plus souples. Ils sont retrouvés dans de nombreux articles ou produits de consommation courante tels que les adhésifs, les revêtements de sol en vinyle, les huiles lubrifiantes, les condensateurs électriques, les détergents, les câbles électriques et les produits cosmétiques (parfums, déodorants, lotions après rasage, shampoings, aérosols pour cheveux, vernis à ongles...). Les phtalates les plus couramment utilisés sont le DEHP (di (2-éthylhexyl) phtalate), le BBP (butylbenzyl phtalate), le DBP (dibutyl phtalate), le DEP (diéthyl phtalate) et le DINP (diisononyl phtalate).

L'ANSES devait selon les termes de la saisine de la DGS (2009) évaluer les risques sanitaires pour le consommateur liés aux phtalates suivants : Di-n-butylphtalate, Diisobutylphtalate, Butylbenzylphtalate, Diethylhexylphtalate, Diisononylphtalate, Diisodecylphtalate, Diisopentylphtalate, Dipropylphtalate, Mono-n-butylphtalate, Di-n-hexylphtalate.

Suite aux auditions de représentants de l'industrie de la plasturgie et de chercheurs spécialisés dans le domaine de la toxicologie de la reproduction, il a été mis en évidence que des composés tels que le DEHP, BBP, DBP sont réglementés dans REACH mais restent par ailleurs autorisés dans d'autres réglementations sectorielles pour certaines applications (matériaux au contact des denrées alimentaires par exemple). Lors des auditions réalisées, les composés suivants sont apparus comme des composés à expertiser en raison de leur toxicité potentielle ou du fait de leurs usages. L'ANSES s'est proposée, par conséquent, de les ajouter à la liste des phtalates à évaluer : Di-2propyl-heptylphtalate (DPHP), Diisoundecylphtalate (DIUP), Dicyclohexylphtalate (DCHP), Diisooctylphtalate (DIOP), Ditridecylphtalate (DTDP).

Concernant le DEHP, l'ANSES a proposé en 2012 une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) basée sur des anomalies développementales des organes reproducteurs mâles observés chez l'animal. Cette VTR est identique à la Dose Journalière Autorisée (DJA) de l'EFSA actuellement en vigueur pour le DEHP. Compte tenu des effets sur le développement de l'appareil génital mis en évidence, qui signent une perturbation endocrinienne et dont la fenêtre d'exposition critique correspond à la période de gestation, la VTR est applicable pour une exposition sub-chronique (pendant la durée de la gestation)⁷².

Par ailleurs, l'ANSES a recommandé en 2011 de fixer une valeur limite d'exposition professionnelle⁷³ pour le DEHP de 0,8mg/m³. Cette recommandation a pour objectif de prévenir sur les lieux de travail d'éventuels effets reprotoxiques (aspermato-génèse)⁷⁴.

Une Valeur Guide de la qualité d'Air Intérieur (VGAI)⁷⁵ est en cours de construction par l'ANSES.

Concernant le BBP, l'ANSES a proposé en 2008 une VTR spécifique aux effets sur le développement. Compte tenu des effets sur le développement de l'appareil génital mis en évidence, qui signent une perturbation endocrinienne et dont la fenêtre d'exposition critique correspond à la période de gestation, la VTR est applicable pour une exposition sub-chronique (pendant la durée de la gestation). Une Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

⁷² L'avis de l'Agence est consultable sur le site internet via le lien suivant : <http://www.anses.fr/Documents/CHIM2012sa0180.pdf>.

⁷³ 8 heures.

⁷⁴ L'avis de l'Agence ainsi que le rapport d'expertise sont consultables sur le site internet via le lien suivant : <http://www.anses.fr/Documents/VLEP2007sa0420.pdf>.

⁷⁵ VGAI Valeur Guide de la Qualité de l'Air Intérieur.

(VLEP) est en cours d'élaboration par l'ANSES. Aucune VGAI n'a été proposée à ce jour par l'ANSES pour le BBP.

Concernant le DBP, l'ANSES a proposé en 2008 une VTR spécifique aux effets sur le développement qui est également applicable pour une exposition sub-chronique (pendant la durée de la gestation). Une VLEP est en cours d'élaboration par l'ANSES qui sera mise en consultation sur le site de l'ANSES en 2014. Aucune VGAI n'a été proposée à ce jour par l'ANSES pour le DBP.

2.2.4. POLYBROMES

Les polybromés sont des substances utilisées comme retardateurs de flamme. Ces substances chimiques sont utilisées pour limiter l'inflammabilité de certains matériaux combustibles, *via* une diminution du risque de départ de feu et/ou un freinage du processus de combustion. On les retrouve donc dans de nombreux articles tels que textiles, rideaux, sièges, plastiques, mousses, capitonnages, résines, circuits imprimés, câbles, matériel électronique.

Les retardateurs de flamme bromés (RFB) représentent 30 % des retardateurs de flamme utilisés en Europe. Trois groupes chimiques dominent les usages courants : les polybromo diphényléthers (PBDE), l'hexabromocyclododécane (HBCDD) et le tétrabromo bisphénol A (TBBPA).

L'ANSES devait selon les termes de la saisine de la DGS (2009) évaluer les risques sanitaires pour le consommateur liés au Déca-BDE et au tétra-BDE. Ces deux composés sont classés comme PE de catégorie 2 selon les données européennes (DHI). Un profil toxicologique sur le déca-BDE est en cours de réalisation. Une évaluation des risques sanitaires de ces deux substances est prévue courant 2014.

2.3. SUBSTANCES PRESENTES DANS DES PRODUITS COSMETIQUES

L'ANSM a évalué certaines substances présentes dans les produits cosmétiques : les Muscs xylène et cétone, le 3-benzylidène camphor (3-BC), le 4-méthylbenzylidène camphor (4-MBC), la benzophénone-3, l'octyl méthoxycinnamate (OMC) et les parabènes (le méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène, l'isopropylparabène et le butylparabène).

Celles-ci ont été sélectionnées à partir d'un rapport danois qui classe les substances en 2 catégories (1 et 2) selon leur effet de PE (DHI).

Les substances évaluées par l'ANSM ont été sélectionnées à partir du rapport danois DHI qui effectue une classification en catégories 1 et 2 selon les critères d'identification des PE établis par le Centre danois pour les PE pour l'agence de protection de l'environnement danois⁷⁶.

Ces substances ont fait l'objet de rapports présents sur le site internet de l'ANSM :

- Muscs xylène et cétone ;⁷⁷
- 3-benzylidène camphor (3-BC);⁷⁸
- 4-méthylbenzylidène camphor (4-MBC);⁷⁹
- Benzophénone-3;⁸⁰
- Octyl méthoxycinnamate (OMC);⁸¹

Seuls les parabènes n'ont pas fait l'objet d'un rapport en ligne mais sont abordés ci après.

2.3.1. LES MUSCS XYLENE ET CETONE

Les muscs xylène et cétone sont des composés parfumants pouvant être utilisés dans tous les produits cosmétiques à l'exception des produits d'hygiène buccale.

Ils sont utilisés avec certaines restrictions :

- 1% dans les parfums fins ; 0,4% dans les eaux de toilette et 0,03% dans les autres produits pour le musc xylène ;
- 1,4% dans les parfums fins ; 0,56% dans les eaux de toilette et 0,042% dans les autres produits pour le musc cétone.

Les muscs sont suspectés de propriétés de perturbation endocrinienne de catégorie 2 selon le DHI.⁸² Par ailleurs, le musc xylène est classé cancérigène de catégorie 2⁸³, c'est-à-dire comme une substance suspectée d'être cancérigène pour l'homme.

⁷⁶ DHI2007.

⁷⁷ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/23269d4b6330722dcd04d5c0de70beae.pdf.

⁷⁸ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f02d29c4e59e684737e4d3878b1a3b00.pdf.

⁷⁹ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/33fee8386bec681ef88e0f2c0a898280.pdf.

⁸⁰ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f02d29c4e59e684737e4d3878b1a3b00.pdf.

⁸¹ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/35a1721e1f93ff65d925822a9582a3d2.pdf.

⁸² DHI water and environment. (2007). Study on enhancing the endocrine disruptor priority list with a focus on low production volume chemicals. http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/final_report_2007.pdf.

⁸³ règlement 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances.

Par ailleurs, l'IFRA (International Fragrance Association) recommande de ne pas utiliser le musc xylène dans les parfums en raison de sa toxicité et de sa persistance dans l'environnement (« vPvB » : «very Persistent, very Bioaccumulative » défini dans le règlement REACH).

Concernant le musc cétone, l'IFRA recommande de ne l'utiliser que s'il contient, en tant qu'impureté, moins de 0,1% de musc xylène.

2.3.2. 3-BENZYLIDÈNE CAMPHOR (3-BC)

Le 3-BC peut être utilisé en tant que filtre ultraviolet dans les produits cosmétiques, à la concentration maximale de 2%.

Le 3 benzylidène camphor (3-BC) n'est pas classé comme toxique pour la reproduction⁸⁴ mais il est suspecté d'être un PE⁴⁸.

Selon le Comité Scientifique Européen pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC)⁸⁵, l'utilisation du 3-BC, comme filtre UV, n'est pas considéré comme sûre pour la santé humaine. Aussi, diverses données de la littérature scientifique (*in vitro et in vivo*) ont fait état du potentiel PE du 3-BC.

2.3.3. 4- MÉTHYL BENZYLIDÈNE CAMPHOR (4-MBC)

Le 4-méthylbenzylidène camphor est un filtre ultraviolet (UV). Il peut être utilisé dans les produits cosmétiques à la concentration maximale de 4%.

Le 4-MBC a fait l'objet de plusieurs avis du CSSC l'incriminant, initialement, en tant que PE en raison d'effets oestrogéniques observés dans des tests *in vitro* et *in vivo* (test utéro-trophique) puis en raison d'effets thyroïdiens observés chez le rat⁸⁶.

Des effets sur le développement (troubles de l'ossification) ont aussi été notés chez le rat⁸⁷. Aussi, le 4-MBC est suspecté d'être un PE d'après le rapport DHI⁸⁸ qui le classe en catégorie 1.

2.3.4. BENZOPHENONE-3

La benzophénone-3 ou oxybenzone est un filtre ultraviolet (UV) pouvant être utilisé dans les produits cosmétiques à la concentration de 10%.

La benzophénone-3 n'est pas classée comme toxique pour la reproduction⁸⁹ cependant elle est suspectée d'être un PE, d'après le rapport DHI¹⁸. En effet, dans ce rapport, la benzophénone-3 est classée en catégorie 2 sur la base d'une faible activité sur les récepteurs oestrogéniques alpha.

⁸⁴ règlement 1272/(CE 2008).

⁸⁵ Dernier avis du CSSC du 18 Juin 2013.

⁸⁶ SCCNFP/0779/04.

⁸⁷ SCCP/1042/06.

⁸⁸ DHI, 2007.

⁸⁹ Règlement 1272/2008/CE.

2.3.5. OCTYL METHOXYCINNAMATE (OMC)

L'OMC est un filtre ultra-violet (UV) absorbant uniquement les rayonnements UVB⁹⁰. Il peut être utilisé dans les produits cosmétiques à la concentration de 10%.

Une étude⁹¹ a mis en évidence les effets oestrogéniques de certains filtres UV utilisés dans les produits cosmétiques dont l'OMC.

Le CSSC a considéré cette substance comme sûre pour la santé des consommateurs⁹². Cependant, l'OMC est classé PE de catégorie 1 dans le rapport DHI en raison des études suivantes :

- chez le rat, augmentation du poids de l'utérus des femelles, de manière dose-dépendante⁹³ et ;
- chez le poisson, une augmentation de la vitellogénine plasmatique et une augmentation de l'expression de l'ARNm des récepteurs oestrogéniques alpha du foie⁹⁴.

La plupart des études relatives au potentiel PE ne permettent pas de retenir une dose sans effet.

2.3.6. PARABÈNES

Les parabènes sont utilisés dans les produits cosmétiques en tant que conservateurs afin de prévenir le développement d'agents bactériens et/ou fongiques.

Les parabènes les plus utilisés dans les produits cosmétiques sont :

- Le méthylparabène ;
- L'éthylparabène ;
- Le propylparabène et son isomère, l'isopropylparabène ;
- Le butylparabène et son isomère, l'isobutylparabène.

Seules les substances inscrites sur une liste définie par la réglementation européenne⁹⁵ peuvent être utilisées comme conservateurs à des concentrations maximales fixées à 0,4% pour un ester et 0,8% pour les mélanges d'esters.

Les études d'Oishi⁹⁶ et de Darbre⁹⁷ ont respectivement montré un effet du propylparabène sur le système mâle reproducteur et détecté des parabènes sur les biopsies de tumeurs mammaires chez l'homme.

¹⁸ DHI water and environment. (2007). Study on enhancing the endocrine disruptor priority list with a focus on low production volume chemicals. http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/final_report_2007.pdf.

¹⁹ Lignée cellulaire issue d'une tumeur mammaire dépendant des oestrogènes Bitsch et al. 2002.

⁹⁰ Wong et al., 2011.

⁹¹ Schlumpf, M., Cotton, B., Conscience, M., Haller, V. Steinmann, B. and Lichtensteiger, W. (2001). *In vitro* and *in vivo* estrogenicity of UV screens. *Environmental Health Perspectives*, 109: 3: 239-244.

⁹² CSS, 1996.

⁹³ Schlumpf, M., Cotton, B., Conscience, M., Haller, V. Steinmann, B. and Lichtensteiger, W. (2001). *In vitro* and *in vivo* estrogenicity of UV screens. *Environmental Health Perspectives*, 109: 3: 239-244.

⁹⁴ Inui et al., 2003.

⁹⁵ Règlement cosmétique 1223/2009.

Cependant, l'étude récente de Gazin⁹⁸ a infirmé les résultats de l'étude d'Oishi et n'a pas démontré d'effet reprotoxique. Le CSSC a récemment approuvé la méthode d'analyse et les conclusions de cette étude même s'il existe encore des incertitudes et un manque de données quant à l'extrapolation du rat à l'homme.

2.3.7. TRAVAUX À VENIR

L'octaméthylcyclotétrasiloxane (D4) est actuellement en cours d'évaluation. Le résorcinol sera également évalué.

⁹⁶ Oishi S (2002b). Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food Chem Toxicol.* 363 40(12):1807-13.

⁹⁷ Darbre et al., Concentrations of parabens in human breast tumours. *J. Appl. Toxicol.* 24: 5-13, 2004.

⁹⁸ Gazin V., Marsden E., Marguerite F. et al. (2013). Oral propylparaben administration to juvenile male wistar rats did not induce toxicity in reproductive organs. *Toxicological sciences.*

Le débat actuel sur les PE au delà de la définition et des critères de classification porte également sur la notion d'effets à faibles doses et de réponse non monotone (« ce n'est pas le dose qui ferait le poison »). Par définition, une relation (ou une courbe) dose-réponse est dite non monotone lorsque la pente de la tangente (à la courbe) change de signe dans la gamme des doses étudiées. Les relations dose-effet non-monotones sont des phénomènes controversés. Elles sont régulièrement décrites dans de nombreuses études toxicologiques *in vitro* et *in vivo* concernant des substances agissant sur le système hormonal, qu'il s'agisse d'hormones endogènes ou de PE. Plusieurs publications sur le BPA rapportent ainsi des effets à des doses faibles supérieurs à ceux induits par des doses plus élevées et décrivent ainsi des relations dose – réponse non monotones. Deux conférences majeures auxquelles l'ANSES a contribué se sont tenues en 2012 sur cette question : l'une en juin 2012 à l'initiative de l'EFSA⁹⁹ (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) et l'autre à Berlin en septembre 2012 à l'initiative du NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences).¹⁰⁰ Par ailleurs, l'ANSES¹⁰¹ a recensé les publications relatives aux PE et plus particulièrement le BPA, relatant des relations dose-effet non monotones. Au total, 59 relations dose-effet non-monotones ont été identifiées : 11 *in vitro* et 48 *in vivo*. Les effets associés à ce type de relation ont également été recensés dans ces publications.

Il ressort de ces discussions et de ces publications qu'avant de considérer la manière de prendre en compte ou non ces relations, pour l'évaluation des risques sanitaires, il convient d'évaluer au cas par cas la plausibilité de leur existence.

⁹⁹ EFSA's 17th Scientific Colloquium on low dose response in toxicology and risk assessment. EFSA-Q-2012-00759, 1-64. 2012. Available at: <http://www.efsa.europa.eu/fr/supporting/doc/353e.pdf>.

¹⁰⁰ Beausoleil et al., *Chemosphere*. 2013 Oct;93(6):847-56. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.06.043. Epub 2013 Aug 9. Low dose effects and non-monotonic dose responses for endocrine active chemicals: Science to practice workshop: Workshop summary.

¹⁰¹ En janvier 2012, la recherche bibliographique sur PubMed® a permis ainsi d'identifier 17 publications (8 relatives à des études *in vitro* et 9 à des études chez l'animal).

Une étude d'exposition a été préalablement réalisée par l'ANSES, afin de représenter les compartiments (alimentation, environnement, objets de consommation, etc.) et les voies d'exposition possible de la population française. Cette étude s'appuie d'une part sur un recensement des usages et une enquête de filières qui a ciblé les industriels français et, d'autre part sur une recherche bibliographique.

Compte tenu des nombreuses utilisations et applications des substances étudiées dans des produits de la vie courante, plusieurs médias sont susceptibles de contenir ces substances : air, poussière, sol, alimentation dont l'eau destinée à l'alimentation humaine. Les niveaux de contamination de ces substances dans ces différents compartiments ont été documentés à partir de données bibliographiques et d'enquêtes.

A partir de ces expositions et compte tenu des dangers déterminés, une évaluation des risques a été réalisée par comparaison avec les valeurs toxicologiques de référence. Le risque éventuel pour le consommateur a ainsi pu être estimé pour le BPA.

Pour les autres substances cette évaluation est en cours.

3. EXPOSITION HUMAINE ET EVALUATION DES RISQUES VIA L'ALIMENTATION

3.1. LES DENRÉES ALIMENTAIRES

Les données de consommation sont présentées en annexe V. Celles-ci ne sont pas spécifiques des PE suspects.

3.1.1. DONNEES DE CONTAMINATION ALIMENTAIRE

En France, la surveillance de la contamination des aliments par les substances est régulièrement assurée, dans un cadre réglementaire, au travers de plans de contrôle et de plans de surveillance pilotés par les ministères compétents. Cette connaissance peut être complétée et renforcée par des Etudes de l'Alimentation Totale (EAT). Ces études s'appuient sur une méthode standardisée, recommandée par l'OMS et l'EFSA¹⁰². Elles visent à rechercher différentes substances susceptibles d'être présentes dans les aliments « tels que consommés ».

Les résultats de l'étude EAT2 (alimentation totale) ont été publiés en 2011. Deux autres études sont en cours : EATi (alimentation infantile de 0 à 3 ans) et CONTA-LAIT (enfants allaités).

Ceux relatifs à l'exposition de la femme enceinte (cohorte EDEN) ont été publiés.

- EAT2 (Etude de l'alimentation totale française 2) sur l'alimentation totale

Une première étude de l'alimentation totale (EAT1) a été réalisée entre 2000 et 2004 par l'Institut national de recherche agronomique (INRA), en collaboration avec l'AFSSA. En 2006, l'ANSES s'est autosaisie afin de réaliser une seconde étude (EAT2).

Dans cette étude, les concentrations dans les aliments de nombreux composés PE ont été déterminées, notamment les composés de la famille des PCB et de celle des perfluorés, différentes mycotoxines et pesticides...

¹⁰² EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments.

- EATi (Etude de l'alimentation totale infantile) :

Dans cette étude, les concentrations dans les aliments de nombreux composés soupçonnés d'être des PE seront déterminées, notamment le BPA, les phtalates, certains alkylphénols, les composés de la famille des PCB et de celle des perfluorés, différentes mycotoxines et pesticides...

Dans le cadre de ces études, différents phtalates seront analysés (voir tableau 1).

Tableau 1: Liste des phtalates recherchés dans l'EAT2 et l'EATi

Substances	EAT2	EATi
DnBP	x	x
DEHP	x	x
DINP	x	x
DIDP	x	x
DEP	x	x
DiBP	x	x
BBP	x	x
DCHP	x	x
DnOP	x	x
Di-butyl-sebaçate (DBS)		x
Di-(2-éthylhexyl)adipate (DEHA)	x	x
diméthyl (DMP)	x	
tri-2-ethylhexyl trimellitate (TEHTm)	x	
benzyl-2-ethylhexyl (BzEHP)	x	
di-iso-nonyl adipate (DiNA)	x	

La publication des résultats « phtalates » de l'EAT2 et le rapport de l'EATi sont prévus pour fin 2014.

- Exposition alimentaire et environnementale des femmes enceintes

En 2012, l'exposition alimentaire des femmes enceintes de la cohorte EDEN, aux contaminants étudiés dans l'EAT2 a été évaluée, ainsi que les risques associés. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication¹⁰³. Cette étude montre un bon niveau global de maîtrise sanitaire. Par ailleurs les risques chimiques peuvent être minimisés en évitant de consommer régulièrement un petit nombre d'aliments en grandes quantités. Ainsi cette étude conforte les recommandations aux consommateurs de diversification de l'alimentation.

Par ailleurs, l'ANSES est impliquée dans le programme de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) CONTREPERF¹⁰⁴. Ce programme a été élaboré pour une durée de 3 ans à compter de novembre 2010, et vise à contribuer à l'amélioration des connaissances relatives à l'impact des contaminants émergents perfluorés sur la santé.

C'est dans ce cadre que l'exposition alimentaire des forts consommateurs de produits de la mer, des pêcheurs amateurs de poissons d'eau douce et membres de leur foyer et des 107 femmes enceintes recrutées au CHU de Toulouse exposées précédemment a été étudiée.

Dans un deuxième temps, un modèle sera exploité afin d'établir le lien entre exposition interne (imprégnation) et exposition externe (estimation de l'apport via l'alimentation et l'environnement). Ce modèle permettra notamment d'évaluer si l'exposition alimentaire est la voie d'exposition majoritaire comme le suggèrent de nombreuses études.

- Exposition des enfants allaités

Dans le cadre de l'étude de l'exposition des jeunes enfants aux substances chimiques, une étude a été initiée début 2013 par l'ANSES en partenariat avec l'AP-HP, parallèlement à l'Etude de l'Alimentation Totale infantile (EAT infantile). Le projet CONTA-LAIT a pour but de recueillir des échantillons de lait maternel (180 échantillons prévus) dans différents lactariums répartis sur le territoire français afin de pouvoir estimer la contamination de cette matrice à différentes substances chimiques d'intérêt en termes de santé publique. En effet, les données nationales sur cette thématique sont très rares, et en France, 62,6% des enfants sont allaités à la maternité. Dans le cadre de cette étude, plusieurs PE seront analysés dont les composés de la famille des PCB, dioxines, furanes, des retardateurs de flammes bromés et des perfluorés. La publication du rapport de cette étude est prévue pour mi-2015.

3.1.2 DONNEES DE CONTAMINATION DES PRODUITS ALIMENTAIRES PAR LA CHLORDECONE.

L'évaluation du risque, pour la population antillaise, lié à la présence de chlordécone dans les aliments nécessite de connaître spécifiquement les comportements alimentaires ainsi, que les niveaux de contamination des denrées consommées. Entre 2003 et 2006, deux études, ESCAL et CALBAS, ont étudié les habitudes alimentaires respectivement en Martinique et Guadeloupe. L'étude RESO a permis, en complément, d'analyser la contamination des denrées consommées, conduisant à une première estimation de l'exposition des populations et une caractérisation des risques. Sur la base de ces travaux, l'ANSES (anciennement AFSSA) a préconisé de limiter l'auto-consommation de certaines denrées.

¹⁰³ Chan-Hon-Tong et al., 2013. Exposure to food contaminants during pregnancy. Science of the Total Environment 458-460 : 27-35.

¹⁰⁴ ANR-10-CESA-0008.

Depuis, deux plans Chlordécone successifs ont permis la mise en place de mesures destinées à réduire le niveau de contamination des aliments. Par ailleurs, des campagnes de prévention à destination des forts consommateurs de produits du jardin, ont pu conduire à un changement des habitudes alimentaires.

Dans ce contexte, il apparaissait nécessaire d'actualiser les connaissances relatives aux habitudes alimentaires de la population antillaise et de mesurer l'impact des différentes dispositions mises en œuvre pour, le cas échéant, les ajuster. C'est l'objectif de l'étude KANNARI – chlordécone aux Antilles, financée dans le cadre du plan Chlordécone 2. Cette étude fait intervenir plusieurs partenaires : l'InVS pour les volets nutrition et imprégnation, l'ANSES (Observatoire des Résidus de Pesticides (ORP)) pour le volet exposition, l'Observatoire Régional de Santé (ORS) et l'ARS pour le volet santé. Elle intègre un volet spécifique sur les produits de la mer et d'eau douce, peu décrits précédemment, ainsi que sur les jeunes enfants de 3 à 6 ans. En complément, le prélèvement de denrées alimentaires et l'analyse de leur contamination par le chlordécone permettront d'évaluer les expositions des populations et de caractériser les risques, en population générale et pour des sous-groupes à risque. Les premiers résultats de cette étude sont prévus pour 2015.

3.1.3 EVALUATION DES RISQUES DU BPA

L'évaluation des risques menée par l'ANSES montre des situations à risque pour l'enfant à naître liées à une exposition au BPA (alimentaire, contact cutané, inhalation). D'autres expositions *via* la manipulation de papiers thermiques ou, dans certaines conditions, la consommation d'eau provenant de bonbonnes en polycarbonates ont également montré des situations à risque pendant la grossesse.

L'ANSES a conduit un travail d'évaluation des risques pour la santé humaine liés à une exposition au BPA prenant en compte diverses sources et milieux d'exposition documentés. Cette évaluation intègre les expositions par voie alimentaire, par contact cutané ou par inhalation, pour l'ensemble des formes « chimiques » du bisphénol A. Pour les besoins de l'expertise, des campagnes d'analyses du BPA ont été spécifiquement conduites à la demande de l'ANSES notamment dans les aliments, les eaux destinées à la consommation humaine (eau distribuée en réseau et eaux conditionnées), dans l'air et les poussières de logements et sur des tickets thermiques. Les conclusions de l'expertise identifient, en l'état actuel des connaissances et sur la base de la méthodologie adoptée, des situations à risque pour l'enfant à naître liées à une exposition au BPA pendant la grossesse. Les risques identifiés pour l'enfant à naître portent sur la glande mammaire et peuvent être caractérisés par une augmentation du nombre de structures épithéliales indifférenciées associée à une augmentation de la sensibilité de la glande mammaire à la transformation tumorale. Les risques concernent potentiellement les enfants des deux sexes. Compte tenu des incertitudes associées à l'exercice d'évaluation des risques, le niveau de confiance a été qualifié de « modéré » par les experts de l'ANSES.

L'évaluation agrégée prenant en compte les différentes voies d'exposition a mis en évidence la part prépondérante de l'exposition alimentaire par rapport aux autres voies. Néanmoins, l'étude de scénarios particuliers d'exposition au cours de la grossesse a permis d'identifier des situations à risque spécifiques associées à la manipulation de papiers thermiques et par ailleurs à la consommation d'eaux conditionnées dans des bonbonnes en polycarbonate.

Le scénario relatif à la manipulation de papiers thermiques conduit ainsi à mettre en évidence, outre les effets sur la glande mammaire, des situations à risque sur d'autres effets sanitaires pour l'enfant à naître. Ils peuvent concerner le développement cérébral, le métabolisme ou encore l'appareil reproducteur féminin. Compte tenu des nombreuses incertitudes associées à l'exercice d'évaluation des risques, le niveau de confiance a été qualifié de « limité » par les experts.

A ce jour, les données disponibles sont insuffisantes pour conduire une évaluation du risque pour d'autres populations cibles (nourrissons, enfants, adolescents...).

Au-delà des mesures législatives d'ores et déjà prises en France, l'ANSES a émis différentes recommandations qui visent notamment à réduire les risques liés à l'exposition au BPA pendant la grossesse, ainsi qu'à renforcer le niveau de confiance dans les résultats de l'évaluation des risques.

Pour les autres substances PE ou suspectées de l'être pour lesquelles des données d'exposition via l'alimentation sont en cours d'acquisition (voir ci-dessus), une comparaison par rapport à des valeurs toxicologiques de référence pourra permettre d'estimer le risque éventuels pour le consommateur. Ces travaux feront l'objet de publications par l'ANSES en 2014-2015.

3.2. L'EAU DESTINEE A LA CONSOMMATION HUMAINE

Conformément aux dispositions prévues dans le Code de la Santé Publique (CSP), un contrôle sanitaire des eaux (eaux brutes destinées à la production d'eau potable, eau potable) est réalisé sous l'égide des Agences Régionales de Santé (ARS) afin de vérifier notamment la qualité de l'eau. Les résultats des analyses réalisées dans le cadre de ce contrôle sanitaire sont intégrés dans le Système d'Information en Santé-Environnement sur les eaux (« SISE-Eaux »), base de données nationale du ministère chargé de la santé.

Au-delà des paramètres réglementés suivi dans le cadre du contrôle sanitaire, la Direction Générale de la Santé lance régulièrement des campagnes exploratoires d'analyses de certaines substances, non réglementées et considérées comme pouvant être préoccupantes, dans les ressources en eau utilisées pour la production d'eau destinée à la consommation humaine et dans les eaux potables. La réalisation de ces campagnes est confiée par le Ministère chargé de la santé au Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN) de l'ANSES.

Les données issues de la base nationale « SISE-Eaux » et les résultats recueillis lors des campagnes exploratoires permettent de disposer des données de contamination en vue de l'évaluation, par l'ANSES, des risques sanitaires liés à la présence de certaines substances dans les eaux destinées à la consommation humaine.

Les résultats présentés ci-après sont issus de ces campagnes nationales de mesure.

3.2.1. BPA

En l'absence de données françaises sur la contamination des EDCH¹⁰⁵ par le BPA et afin de caractériser l'exposition de l'ensemble de la population française au BPA par les EDCH, des eaux distribuées en réseau et des eaux embouteillées ont fait l'objet d'une campagne de prélèvements. Un intérêt particulier a été porté sur des eaux distribuées par des réseaux ayant fait l'objet de travaux de réhabilitation avec des résines époxydiques et des bonbonnes en polycarbonate de 18,9L.

Le Laboratoire d'Hydrologie de Nancy (LHN) de l'ANSES a conduit une étude en 2011 : 291 échantillons ont été analysés pour les eaux brutes et 292 pour les eaux distribuées en réseau. Ce plan d'échantillonnage permet de couvrir environ 20% de la production nationale.

¹⁰⁵ EDCH : Eau Destinée à la Consommation Humaine

L'étude ciblée sur les réseaux réhabilités avec des résines époxydiques a porté sur 5 réseaux avec des canalisations et/ou des réservoirs revêtus avec ces résines. Les données acquises dans ces études concernent les eaux telles que fournies par les réseaux ou dans le commerce et non les eaux reconditionnées.

Résultats

Le BPA n'a pas été détecté dans les eaux embouteillées. Seules les eaux contenues dans des bonbonnes en polycarbonates présentaient des concentrations mesurables en BPA. Dans les eaux distribuées en réseau, le BPA n'a été quantifié qu'à deux reprises. Les résultats montrent que l'apport par les eaux destinées à la consommation humaine ne contribue pas de manière significative à l'exposition au BPA. Bien qu'une étude ait spécifiquement porté sur des réseaux revêtus de résine époxyde, aucun lien n'a été établi entre la présence de ces revêtements et une contamination des eaux par le BPA.

3.2.2. PERFLUORES

Le LHN a réalisé deux campagnes nationales de recherche de composés perfluorés sur des eaux brutes et traitées. Une première campagne réalisée pendant l'été 2009, avait pour objectif de caractériser la présence de ces substances au plan national. La seconde campagne, menée en juin 2010, avait pour objectif de vérifier la contamination observée sur les sites choisis pour la première campagne et d'étudier de possibles fluctuations temporelles. La méthode analytique développée a permis de quantifier 3 Acides Perchloro Sulfoniques (PFSA) (PFOS, PFHxS et PFBS) et 7 Acides Perfluoro Carboxyliques (PFCA) (PFDA, PFNA, PFOA, PFHpA, PFHxA, PFPeA et PFBA).

Résultats

Pour la première campagne d'analyses, 262 échantillons d'eaux brutes et 190 échantillons d'EDCH ont été réceptionnés : 66 échantillons d'eau brute sur les 262 présentaient une concentration supérieure à la Limite de Quantification (LQ : 4 ng/L) pour au moins un composé perfluoré. 41 échantillons d'EDCH (appariés à 41 échantillons d'eau brute parmi les 66 échantillons d'eau brute précités) ont été analysés et 23 d'entre eux présentaient une concentration en un composé perfluoré supérieure à la limite de quantification.

Une autre étude menée de juillet 2012 à fin juin 2014 par le LHN vise à observer le comportement de certains précurseurs de PFCA et de leurs métabolites ultimes dans différentes filières de potabilisation (simple chloration, filtrations sur sable ou charbon actif, nanofiltration). En effet, la question de la présence éventuelle des précurseurs et leurs métabolites intermédiaires dans les eaux potables est d'importance au regard de leur toxicité qui serait plus élevée que celle des PFCA.

Le premier objectif de cette étude est de quantifier les PFCA et leurs précurseurs en différents points d'un système partant du rejet industriel brut et se terminant à la sortie de filières de potabilisation.

Le second objectif est d'évaluer l'efficacité des filières de traitement, aussi bien pour les eaux usées que pour les eaux brutes destinées à être traitées.

3.2.3 .PHTALATES

Contexte réglementaire spécifique aux phtalates et à l'eau

Le DEHP fait partie des substances prioritaires figurant à l'annexe X de la Directive cadre sur l'eau- existence d'une NQE¹⁰⁶ réglementaire. Il doit être recherché dans les ressources utilisées pour produire de l'eau destinée à la consommation humaine conformément au Code de la Santé Publique (CSP).

Campagnes d'analyses

Des études ont permis de sélectionner certains phtalates¹⁰⁷.

Une liste de molécules concernées par les campagnes 2013/2014 a été établie. Celle-ci inclus : le phtalate de diméthyle (DMP), le phtalate de disobutyle (DiBP), le phtalate de diéthyle (DEP), le phtalate de dicyclohexyle (DcHP), le phtalate de dibutyle (DBP), le Di-n-octyl phthalate (DnOP), le Di-n-hexyl phthalate (DnHP), le adipate de di-2-éthylhexyle (DEHA), le phtalate de di-2-éthylhexyle (DEHA), le phtalate de di-2-éthylhexyle (DEHP), le butyl benzyl phtalate (BBP).

Ces campagnes de mesure sont en cours.

¹⁰⁶ Norme de qualité environnementale.

¹⁰⁷ Thèse soutenue le 14 novembre 2011 par Cristina Bach-Campa intitulée : « Evaluation de la migration des constituants de l'emballage en poly(éthylène téréphtalate) (PET) vers l'eau, des facteurs d'influence et du potentiel toxique des migrats ». Travail réalisé au LHN.

Articles associés: (voir bas de page, page suivante).

Bach, C., Dauchy, X., Severin, I., Munoz, J.-F., Etienne, S., Chagnon, M.-C. (2013) Effect of temperature on the release of intentionally and non-intentionally added substances from polyethylene terephthalate (PET) bottles into water: Chemical analysis and potential toxicity. *Food Chemistry*, 139 (1-4), pp. 672-680.

Bach, C., Dauchy, X., Chagnon, M.-C., Etienne, S. (2012) Chemical compounds and toxicological assessments of drinking water stored in polyethylene terephthalate (PET) bottles: A source of controversy reviewed. *Water Research*, 46 (3), pp. 571-583.

Bach, C., Dauchy, X., David, L., Etienne, S. (2011) Physico-chemical study of PET bottles and PET bottled water [Etude physico-chimique des bouteilles d'eau conditionnées en poly(éthylène téréphtalate)]. *Materiaux et Techniques*, 99 (4), pp. 391-408.

4. EXPOSITION HUMAINE ET EVALUATION DES RISQUES VIA L'ENVIRONNEMENT

Seules les données d'exposition relatives au BPA, et autres bisphénols (BPM, BPS, BPB, BPAP, BPAF, BPF et BADGE) sont disponibles. Les données d'exposition aux autres substances sont en cours d'exploitation.

Les données de contamination du BPA dans l'air et les poussières ont été utilisées pour estimer l'exposition agrégée à cette substance et évaluer les risques (voir chapitre 3.1.3).

Pour les autres substances PE suspectées, une comparaison par rapport à des valeurs toxicologiques de référence pourra permettre le cas échéant (notamment si l'exposition par cette voie s'avère significative) d'estimer le risque éventuel. Ces travaux seront publiés par l'ANSES en 2014-2015.

4.1. EXPOSITION VIA L'AIR INTERIEUR ET EXTERIEUR ET LES POUSSIÈRES ET EVALUATION DES RISQUES POUR LA SANTE HUMAINE

L'exposition environnementale *via* l'air intérieur des bâtiments, l'air extérieur et les poussières déposées dans les bâtiments a été évaluée pour la population générale, incluant les populations vulnérables. Cette caractérisation de l'exposition s'appuie sur les données de contamination recensées dans la littérature.

Les données de contamination relatives aux environnements domestiques et/ou extérieurs ont été documentées pour les substances jugées à risques sanitaires pour le consommateur liés à la présence de substances reprotoxiques et/ou PE présentes dans des produits de consommation courante. Les données sont disponibles pour le BPA, le BPM, le BPS, le BPB, le BPAP, le BPAF et BADGE.

Pour chaque substance ou famille de substances, les données de contamination dans l'air (intérieur et extérieur) et les poussières sont documentées à partir d'une revue de la littérature scientifique ainsi que des résultats de campagnes de mesures spécifiques en France.

Actuellement, seules les données d'exposition relatives au BPA et aux autres bisphénols ont fait l'objet d'un rapport d'expertise collective publié par l'ANSES en mars 2013¹⁰⁸. Les données d'exposition pour les autres substances (voir ci-dessus) seront publiées en 2014.

4.1.1. CAMPAGNES DE MESURES ANSES (PROJET ECOS-PER)

L'objectif de cette étude était de documenter les niveaux de concentration de plusieurs composés organiques semi-volatils, dont des substances potentiellement PE, dans l'air (phases gazeuse et particulaire) et dans les poussières sédimentées sur le sol à l'intérieur de 30 logements français. Les logements ont été sélectionnés dans le département de l'Ille-et-Vilaine (35) au sein de la cohorte Pélagie (2002-2005), incluant environ 3500 femmes au premier trimestre de leur grossesse et dont les enfants les plus âgés ont aujourd'hui 10 ans. Parmi les 30 logements sélectionnés, 12 sont localisés en zone dite « périurbaine » (population > 20 000 habitants) et 18 en zone dite « rurale » (population < 20 000 habitants). Les mesures ont été réalisées entre décembre 2010 et mars 2011.

Les substances suivantes ont été mesurées dans le cadre de ce projet :

¹⁰⁸. Evaluation des risques su BPA pour la santé humaine. Substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens. Composés de la famille des bisphénols : bisphénols M, S, B, AP, AF, F et BADGE Rapports d'expertise collective . ANSES. Mars 2013.

- Bisphénols : BPA, BPM, BADGE ;
- Phtalates : DEHP, DBP, DiNP, DiBP, BBP, phtalate de diméthyle (DMP), du phtalate de diéthyle (DEP) et du phtalate de bis(2-méthoxyéthyle) (DMEP) ;
- Polybromés : PBDE 209, PBDE 47, PBDE 85, PBDE 99, PBDE 100, PBDE 119 ;
- PCB (PCB 28, PCB 31, PCB 52, PCB 77, PCB 101, PCB 105, 118, PCB 126, PCB 138, PCB 153, PCB 180) ;
- Pesticides : DDT 44', cis-chlordane, trans-chlordane, lindane, aldrine, dieldrine, endrine, heptachlore.

Résultats

Les résultats du projet Ecos-PER¹⁰⁹ ont été communiqués à l'ANSES en octobre 2011. Ils sont en cours de publication dans la littérature scientifique. Les résultats de mesures du BPA, du BPM et du BADGE ont été publiés dans le rapport d'expertise collective publié par l'ANSES en mars 2013.

Dans les poussières sédimentées, les résultats montrent que les phtalates sont les composés qui présentent les concentrations les plus fortes et les fréquences de détection les plus élevées parmi tous les composés recherchés. Le DEHP est le composé présentant les plus fortes concentrations. Concernant les autres composés, à l'exception du BDE 209, du BPA, du lindane et des PCB 101, 138 et 153, les concentrations moyennes dans les poussières sédimentées sont toutes inférieures aux limites de quantification.

Dans l'air des logements, les résultats de mesures dans la phase gazeuse montrent là encore des concentrations plus élevées pour les phtalates (principalement pour le DiBP). Les résultats de mesures des autres composés sont pour la plupart inférieurs aux limites de quantification. Comme pour la phase gazeuse, les phtalates sont les composés majoritaires dans la phase particulaire de l'air. Le DEHP est le composé présentant les plus fortes concentrations.

4.1.2. PROJETS VISANT A DOCUMENTER LA PRESENCE DE COMPOSES ORGANIQUES SEMI-VOLATILS (COSV) DANS L'AIR INTERIEUR ET LES POUSSIERES EN FRANCE

Le **projet ECOS-Habitat** (Exposition cumulée aux composés organiques semi-volatils dans l'habitat) vise à acquérir des données de contamination dans l'air et les poussières déposées dans les logements à l'échelle nationale¹¹⁰ :

- Dans l'air des logements, il s'agit d'une analyse de la phase particulaire (PM₁₀) des échantillons prélevés en 2003-2005 dans le cadre de la campagne logements de l'OQAI (échantillon de logements représentatif des résidences principales de France métropolitaine).
- Dans les poussières déposées au sol, il s'agit de mesures dans un échantillon représentatif des logements des enfants âgés de 6 mois à 6 ans instrumentées en 2008-2009 dans le cadre du projet Plomb Habitat (collecte du sac d'aspirateur familial).

¹⁰⁹ EHESP/OQAI.

¹¹⁰ Glorennec P, Mercier F, Blanchard O, Bonvallet N, Ramalho O, Mandin C, Le Bot B (2011) Cumulative indoor exposures to Semi-Volatile Organic Compounds (SVOCs) in France: the ECOS project. Indoor Air Conference, Austin, TX, USA.

EHESP, CSTB (2011) Exposition à des composés organiques semi-volatils présents dans l'air (phase gazeuse et particulaire) et dans les poussières sédimentées, potentiellement perturbateurs endocriniens et/ou reprotoxiques, à l'intérieur de 30 logements. Ecole des hautes études en santé publique, Centre scientifique et technique du bâtiment. Rapport non publié.

La conservation des molécules cible dans des échantillons prélevés il y a plusieurs années et conservés depuis au congélateur, a fait l'objet d'une étude préliminaire de validation¹¹¹.

Par ailleurs, des mesures de phtalates dans l'air et les poussières déposés au sol dans les écoles sont actuellement en cours dans le cadre de la campagne nationale de l'Office de la Qualité de l'Air Intérieur dans un échantillon représentatif des écoles maternelles et élémentaires de France métropolitaine (600 salles de classe)¹¹². Cette campagne de mesures s'étend de 2013 à 2016.

4.1.3. PROJET DE RECHERCHE SUR LES COMPOSES PERFLUORES

Une étude de l'INSERM et du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, coordonnée par l'ANSES a pour objectif d'évaluer l'exposition de jeunes enfants à des composés chimiques, dont les composés perfluorés. Celle-ci vise à améliorer la connaissance de ces expositions par la réalisation de mesures dans les aliments et dans les environnements intérieurs (air et poussières) et de mesures biologiques. Des mesures de composés perfluorés dans quelques logements français vont être également être réalisées. Pour plusieurs composés, il s'agira des premières mesures réalisées en France. L'étude de faisabilité devrait être finalisée en 2014.

4.1.4. EVALUATION DES RISQUES

Les données de contamination du BPA dans l'air et les poussières ont été utilisées pour estimer l'exposition agrégée à cette substance et évaluer les risques (voir chapitre 3.1.3)¹¹³.

Pour les autres substances PE ou suspectées de l'être pour lesquelles des données d'exposition *via* l'air et les poussières sont en cours d'acquisition (voir ci-dessus), une comparaison par rapport à des valeurs toxicologiques de référence pourra permettre le cas échéant (notamment si l'exposition par cette voie s'avère significative) d'estimer le risque éventuel. Ces travaux seront publiés par l'ANSES en 2014-2015.

4.2. DONNEES DE CONTAMINATION DANS LES SOLS ET LES SEDIMENTS

Les données de contamination dans les sols et les sédiments sont documentées pour le BPA et les phtalates à partir des données de la littérature scientifique. Ces données n'ont pas été recherchées pour les autres composés.

¹¹¹ Blanchard O, Mercier F, Ramalho O, Mandin C, Le Bot B, Glorennec P (2013) Measurements of semi-volatile organic compounds in settled dust: influence of storage temperature and duration. Indoor Air, In Press.

¹¹² Observatoire de la qualité de l'air intérieur 2013. Bulletin n°5, Qualité de l'air intérieur dans les écoles : résultats, avancées et perspectives.

¹¹³ ¹¹³ Anses (2013) Evaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. Tome 1. ANSES, Rapport d'expertise collective.

Anses (2013). Substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens. Composés de la famille des bisphénols : bisphénols M, S, B, AP, AF, F et BADGE. Agence nationale de sécurité sanitaire, Maisons-Alfort. Rapport d'expertise collective.

5. EXPOSITION HUMAINE ET EVALUATION DES RISQUES VIA LES ARTICLES ET PREPARATIONS

Des enquêtes de filière et d'usage ont été réalisées par l'ANSES pour les articles et préparations. Elles sont présentées en annexe VI.

5.1. ETUDES DE COMPOSITION

Sur la base des résultats de l'enquête de filière certaines catégories de produits contenant des substances potentiellement PE ont été identifiées. Des études spécifiques ont été coordonnées par l'ANSES pour déterminer les expositions à ces substances *via* les produits de consommation. Ces études sont résumées ci-après.

5.1.1 BPA ET TICKETS THERMIQUES

La manipulation de tickets thermiques contenant du BPA conduit à des situations présumées à risque tant pour les femmes enceintes travaillant en caisse que de manière générale pour les femmes enceintes manipulant des tickets thermiques. Pour confirmer ces estimations, une étude auprès des populations à risque visant à réaliser des dosages urinaires est en cours.

Une étude coordonnée par l'ANSES réalisée par le Service Commun des Laboratoires (SCL)¹¹⁴ de la Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) et de la Direction Générale des Douanes et des Droits Indirects (DGDDI), avait pour objectif de mesurer la fréquence et la concentration de BPA, et de bisphénol S (BPS) dans des tickets de caisse de commerces de détail, et dans des reçus prélevés de distributeurs automatiques de billets de banque.

Entre le 26 septembre et le 5 octobre 2011, 50 tickets imprimés ont été prélevés aléatoirement dans différents commerces et distributeurs de billets de banque de l'agglomération lyonnaise :

- 40 tickets de caisse : 28 (70%) issus de la grande distribution alimentaire ou non (grande et moyenne surface, hard discount, chaîne de restauration rapide, ...) ; 10 (25%) issus des commerces de proximité (magasin de petite surface, boulangerie, presse, marché, ...) ; 2 (5%) de stations-service de distribution de carburants ;
- 10 reçus de distributeurs de billets.

L'ANSES a conclu, à l'issue du travail d'expertise, que la manipulation de tickets thermiques conduit à des situations à risque pour : la glande mammaire, développement cérébral, l'appareil reproducteur féminin et le métabolisme. Selon les hypothèses retenues, le risque concerne les enfants à naître des femmes enceintes manipulant des tickets thermiques, du fait de leurs activités professionnelles et/ou de consommation. Le niveau de confiance associé à ces résultats est toutefois qualifié de « limité » par les experts. Les modèles et hypothèses retenus contribuent en effet certainement à surestimer les expositions internes calculées en lien avec la manipulation de tickets thermiques. Les résultats de ces mesures sont décrits dans le rapport de l'ANSES portant sur les risques du BPA pour la santé humaine¹¹⁵.

¹¹⁴ DGCCRF, 2011.

¹¹⁵ Evaluation des risques du BPA pour la santé humaine. Rapport d'expertise. ANSES Mars 2013.

En absence de données françaises solides et spécifiques, l'ANSES a recommandé la conduite d'une étude en milieu professionnel parmi des femmes en âge de procréer afin de mesurer l'excrétion urinaire de BPA en vue de confirmer les expositions internes estimées. Cette étude est en cours de réalisation par l'Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des maladies professionnelles et des accidents du travail (INRS). Parallèlement, à la demande du ministère de l'écologie, l'ANSES a précisé son analyse et préparé un projet de restriction du bisphénol A dans les tickets thermiques, dans le cadre du règlement REACH. Ce dossier a été soumis à l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) en janvier 2014.

5.1.2. PHTALATES, JOUETS ET ARTICLES DE PUERICULTURE

La présence de phtalates ou de substances alternatives dans les jouets et articles de puériculture en plastique souple pouvant être mis en bouche par les enfants de moins de 3 ans fait l'objet d'une étude spécifique. Les résultats seront disponibles en 2014.

Une étude coordonnée par l'ANSES réalisée par le Service Commun des Laboratoires (SCL) (DGCCRF, 2013¹¹⁶) avait pour objectif de déterminer la présence de phtalates ou de substances alternatives dans des jouets et articles de puériculture.

Des essais de composition de jouets et articles de puériculture en plastique souple pouvant être mis en bouche par les enfants de moins de 3 ans ont été réalisés.

Cette catégorie de la population est considérée à risque, notamment en raison d'une mise à la bouche plus fréquente de ces jouets et articles. Une trentaine d'échantillons (21 jouets et 10 articles de puériculture tels que bavoirs, anneaux de dentition, sucettes) ont été prélevés aléatoirement dans différents types de commerce de l'agglomération marseillaise (grande surface, moyenne surface, marché local) et sur internet.

Différents composés ont été recherchés :

- Des phtalates : diéthyl phtalate (DEP), dipropylphtalate (DPP), di-n-butylphtalate (DBP), diisobutylphtalate (DIBP), di-isopentylphtalate (DIIP), di-n-hexylphtalate (DHP), butylbenzylphtalate (BBP), dicyclohexyl phtalate (DCHP), di-n-octyl phtalate (DnOP), di-(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP), diisononyl phtalate ou 1,2-benzènedicarboxylic acid, diisononyl ester (DINP), diisodécyl phtalate (DIDP),
- Des plastifiants alternatifs : di-éthyl hexyl téréphtalate (DEHTP), tributyl O-acétylcitrate (ATBC), bis(2-éthylhexyl) adipate (DEHA), di-2-éthylhexyl isophthalate (DOIP), di-isonyl cyclo hexyl ou Hexamoll® (DINCH),
- D'autres plastifiants non prévus et identifiés au cours de l'étude: tributyl citrate (TBC), 2,2,4-triméthyl-1,3-pentanediol diisobutyrate (TXIB).

Les résultats de cette étude seront disponibles en 2014.

¹¹⁶ DGCCRF (2013) Essais de composition - jouets et articles de puériculture. Laboratoire SCL de Marseille.

5.2. ETUDE DE MIGRATION/EMISSION

5.2.1. JOUETS ET ARTICLES DE PUERICULTURE

Des essais de migration des phtalates et de leurs substituts à partir des jouets et articles de puériculture seront réalisés. Les résultats seront disponibles en 2014.

Des essais en migration vers un simulant de salive seront réalisés par le SCL de la DGCCRF et de la DGDDI afin de caractériser plus précisément les quantités de phtalates et substituts présents dans les jouets/articles de puériculture testés dans l'étude de composition (décrite ci-dessus) auxquelles les enfants sont susceptibles d'être exposés (via la mise en bouche des articles).

Les résultats de ces essais seront disponibles en 2014.

Ces données contribueront ainsi, à la caractérisation de l'exposition, dans le cadre plus général de l'évaluation des risques.

5.2.2. MOBILIER

Des études commanditées par l'ANSES sont actuellement en cours de réalisation pour déterminer les substances qui migrent ou qui sont émises par les meubles rembourrés et émises par les produits de décoration. Certaines des substances étudiées sont des PE suspectés. Les résultats de ces études seront disponibles en 2015.

5.2.2.1. MEUBLES REMBOURRÉS

Les meubles rembourrés présentent une forte inflammabilité, due au fait qu'ils contiennent des mousses de type « polyuréthane » (PUR) utilisées pour leur rembourrage, ainsi que des revêtements textiles ou synthétiques, qui peuvent brûler facilement en dégageant des fumées toxiques. Pour diminuer et retarder leur inflammabilité, les différentes matrices (mousse et revêtements) de ces meubles, sont traitées par des substances appelées « retardateurs de flamme ».

Les principaux types des retardateurs de flammes sont des composés contenant : des halogènes (brome ou chlore), du phosphore, de l'azote, des systèmes intumescents, des minéraux (composés d'aluminium et de magnésium), etc. Compte tenu de la toxicité de ces substances, du caractère persistant dans l'environnement de certaines d'entre elles, et de la possibilité de leur émission ou de leur migration à travers les revêtements des meubles, des interrogations existent sur leurs effets éventuels à long terme sur la santé. Certains d'entre eux sont d'ailleurs suspectés d'être des PE (composés polybromés par exemple).

L'ANSES a recensé les principales substances ignifugeantes utilisées dans les différentes matrices des meubles rembourrés. Des études, coordonnées par l'ANSES, sont en cours en vue d'obtenir les données relatives à la migration et à l'émission des substances sélectionnées et de leurs éventuels produits de dégradation. Les résultats seront disponibles en 2015.

5.2.2.2. MEUBLES ET PRODUITS DE DECORATION

Les matériaux de construction, les produits de décoration et les meubles sont régulièrement cités comme des sources potentielles de pollution des environnements intérieurs du fait de leurs émissions en polluants volatils voire semi volatils. Dans un contexte d'élaboration de la réglementation applicable aux meubles, il a été demandé à l'ANSES de déterminer et de

hiérarchiser, en se fondant sur des considérations sanitaires et des données d'exposition, les substances chimiques principalement émises par les produits d'ameublement. L'ANSES prévoit ainsi de proposer une liste d'environ 10 substances qui pourraient faire l'objet d'un étiquetage obligatoire, à l'instar de ce qui existe pour les produits de construction et de décoration¹¹⁷. A chacune de ces substances, sera associée une concentration limite d'intérêt qui pourrait correspondre à la meilleure classe de l'étiquetage réglementaire protégeant des dangers de la substance. Il n'est pas possible à ce stade de prévoir si cette liste comportera ou non des substances PE.

Une première étude a permis de faire un état des lieux de la composition du mobilier en substances chimiques, notamment COV et COSV.

Des tests d'émission spécifiques doivent être réalisés. Les résultats seront disponibles en 2015.

5.3. EVALUATION DE L'EXPOSITION LORS DE L'UTILISATION DE PRODUITS DE CONSOMMATION

L'ANSES évalue les risques de 5 substances utilisées dans les produits de consommation (Toluène, n-hexane, Q15, MTBE, OPP) et sélectionnées après une enquête de filière.

Les résultats seront disponibles en 2014.

Les usages susceptibles d'engendrer une exposition du consommateur et pour lesquels des données permettant de la quantifier étaient disponibles ont été sélectionnés à partir des informations recensées via l'enquête de filières réalisées auprès des industriels français, de l'extraction de bases de données renseignant la composition de produits de consommation (Base Nationale des Produits Chimiques des centres antipoison et de toxicologie BNPC, Sepia¹¹⁸, site Simbad qui répertorie l'ensemble des biocides déclarés), et de données bibliographiques.

Sur les 12 composés initialement considérés comme préoccupants et prioritaires pour leurs effets reprotoxiques R2 ou PE suspectés, seules 5 substances (n-hexane, toluène, quaternium 15, MTBE, OPP) ont fait l'objet d'une évaluation des risques sanitaires après l'enquête de filières. Pour les 6 autres composés suivants : 4-nitrophénol, 4-tert-octylphénol, DEGME¹¹⁹, 4-tertbutylphénol, 4-nonylphénol, chlorocrésol, un profil toxicologique et une évaluation des données d'exposition sont en cours de réalisation par l'ANSES. La pertinence de conduire une évaluation des risques quantitative pour ces substances sera discutée en fonction de l'existence ou non de situations d'exposition de la population. Le chloroacétamide n'étant plus autorisé pour son usage biocide¹²⁰, il ne sera pas réalisé d'évaluation des risques pour cette substance.

Les produits de consommation issus de l'enquête de filières et retenus pour l'évaluation des risques sanitaires (ERS) sont les suivants :

¹¹⁷ Décret n° 2011- 321 du 23 mars 2011 et arrêté du 19 avril 2011.

¹¹⁸ Base de données de l'INRS. Données sur les préparations chimiques, leurs composants et les substances chimiques nouvelles.

¹¹⁹ 2-(2-méthoxyéthoxy) éthanol

¹²⁰ La mise sur le marché de produits biocides contenant cette substance active pour les types de produits concernés est interdite à compter du 1^{er} juillet 2012. L'utilisation de ces produits en France sera interdite à partir du 1^{er} janvier 2013 (Décision n°2011/391/UE).

Substances	Produits de consommation retenus pour l'ERS
Toluène	12 usages : colles (sous forme liquide ou d'aérosol), diluants liquide pour peintures, (sous forme liquide ou en aérosol), produits dégraissant pour métaux en aérosol, produits rénovateur pour plastiques automobiles (en aérosol), produits décapant pour la rénovation du bois en aérosol, vernis pour bois sous forme liquide, produits de traitement du bois (insecticide) en aérosol, peintures de loisirs et de carburant.
N hexane	17 usages : colles (sous forme liquide ou d'aérosol), diluants pour colle, peintures (sous forme liquide ou d'aérosol), produits dégraissants ou lubrifiants pour métaux (sous forme liquide ou d'aérosol), produits désodorisants d'atmosphère pour voitures (sous forme solide ou d'aérosol), produit rénovateur pour plastiques automobiles, produits détachants ou imperméabilisants pour textiles et cuirs ménagers (sous forme liquide ou d'aérosol), produits décapants pour le bois, de produits d'entretien du bois (encaustiques, cires), d'insecticides et de carburants.
Q15 ou cis-CTAC	8 usages : produits de traitement des textiles (insecticides et spray pour le repassage), produits répulsifs contre les insectes à appliquer sur la peau, sous forme de gel et d'aérosol, détergents, adhésifs, peintures en aérosol et de cire/polish.
MTBE	1 usage : carburant.
OPP	8 usages : nettoyant et désinfectant de surface ménager de surface, nettoyant sanitaire, désodorisant d'atmosphère pour les logements et l'habitacle de voitures, dégraissant pour métaux et d'insecticide.

Des scénarios d'exposition ont été définis pour chacun des usages et les niveaux d'exposition ont été évalués à partir de données mesurées ou, à défaut, par modélisation.

La caractérisation des risques sanitaires a été réalisée selon la démarche en 4 étapes proposée en 1983 par le National Research Council¹²¹. Les experts ont pris en compte pour l'ERS l'existence de populations sensibles en lien avec des fenêtres de susceptibilité liées aux différentes phases de la vie humaine (période de grossesse par exemple). Cette étape consiste à comparer des distributions de doses d'exposition (approche probabiliste) à des repères toxicologiques correspondant au ratio de chaque dose critique retenue pour l'ERS sur une marge de sécurité (produit des facteurs d'incertitudes).

Les distributions des doses d'exposition ont été calculées pour chacun des usages des substances en tenant compte de toutes les voies d'exposition pertinentes. Pour chaque *médium* environnemental pris en compte (alimentation, air et poussières). Les doses d'exposition ont ensuite été sommées pour calculer une dose d'exposition totale (évaluation de l'exposition agrégée).

Pour ces 5 substances ayant fait l'objet d'une évaluation des risques, les résultats seront disponibles en 2014.

Les études réalisées dans les autres pays européens et sur lesquelles s'appuie l'ANSES sont présentées en annexe VII.

¹²¹ US EPA, 1983.

6. EXPOSITION HUMAINE ET EVALUATION DES RISQUES VIA L'UTILISATION DE PRODUITS COSMETIQUES

L'ANSM a évalué les risques sanitaires des muscs xylène et cétone, du 3-BC, du 4-MBC, de la benzophénone-3, de l'OMC, des parabènes, du BPA et des phtalates. Ces travaux permettent à la France de proposer des évolutions réglementaires pour protéger le consommateur.

Elle a conclu à une absence de risques pour le consommateur de la benzophénone-3 chez l'adulte et de l'OMC à des concentrations spécifiques citées ci dessous.

Certains phtalates sont tolérés à l'état de traces par la réglementation cosmétique.

Le 3-BC a fait l'objet d'une mesure d'interdiction en attendant l'avis de la Commission européenne.

Les parabènes sont en cours d'évaluation par la Commission européenne et certains pourraient être interdits.

Le BPA est interdit par la réglementation européenne.

Pour s'assurer qu'un ingrédient cosmétique, dans une utilisation donnée présente un niveau de sécurité suffisant, il est nécessaire de disposer de données sur l'exposition systémique prévue pour cet ingrédient et la dose considérée sans effet indésirable observé.

6.1. LES MUSCS XYLENE ET CETONE

Il apparaît, après consultation des représentants de l'industrie cosmétique, que le musc xylène¹²² n'est pas utilisé. Le musc cétone est, lui, utilisé conformément à la réglementation cosmétique¹²³.

Les calculs d'exposition des muscs xylène et cétone ont été effectués selon les recommandations du CSSC (Comité scientifique pour la santé des consommateurs).

Une évaluation du risque a été réalisée par le CSSC¹²⁴ en se basant sur les effets hépatiques. D'après les calculs, l'utilisation du musc xylène et du musc cétone peut s'effectuer sans risque pour le consommateur.

Néanmoins, des interrogations persistent quant aux doses sans effet relatives à la reprotoxicité.

Suite à l'évaluation de l'ANSM, une demande de réévaluation des muscs xylène et cétone a été faite auprès de la Commission européenne.

¹²² Le musc xylène est soumis à autorisation dans REACH. Aucune demande d'autorisation n'a été déposée à l'échéance de février 2013.

¹²³ Annexe III du Règlement cosmétique 1223/2009.

¹²⁴ SCCNFP/0817/04.

6.2. 3-BENZYLIDÈNE CAMPHOR (3-BC)

Il apparaît, après consultation des représentants de l'industrie cosmétique, que le 3-BC n'est que peu utilisé actuellement en France.

La caractérisation du danger (choix de la dose sans effet) ainsi que les données d'absorption cutanée étant incomplètes, on ne peut pas conclure sur l'absence de risque chez l'homme en se basant sur une dose sans effet relative à une materno-toxicité et une embryo-toxicité. Le nouvel avis du CSSC¹²⁵ va dans le sens de cette conclusion.

Aussi, les effets de perturbation endocrinienne dans la littérature ne permettent pas de conclure sur l'absence de risque chez l'homme.

L'ANSM a donc recommandé l'interdiction du 3-BC qui a fait l'objet d'une décision de police sanitaire (DPS) le 24 août 2011. Il ne peut donc plus être utilisé en France en tant que filtre ultraviolet (UV) dans les produits cosmétiques.

Conformément aux dispositions prévues, la décision du 24 août 2011 précise son caractère conservatoire en attendant que la Communauté européenne statue définitivement, après consultation des autres Etats membres.

6.3. 4-METHYLBENZYLIDENE CAMPHOR (4-MBC)

Les études n'ont pu apporter une position claire notamment sur le choix de la dose sans effet.

Lors de la dernière évaluation du CSSC (2008), à l'aide de données fournies par l'industrie, il est conclu à une utilisation sans risque du 4-MBC, du fait des données similaires de la toxicocinétique et de la toxicodynamie entre l'homme et l'animal.

Cependant, l'ANSM n'a pas estimé détenir d'éléments suffisants de l'industrie pour s'assurer de l'innocuité du 4-MBC utilisé dans les produits cosmétiques en tant que filtre UV.

Un doute quant au caractère PE subsiste du fait de l'analyse critique des études de la littérature présente dans le rapport de l'ANSM.

Il conviendrait, qu'une nouvelle étude multigénérationnelle soit menée selon les lignes directrices de l'OCDE afin de s'assurer de l'absence de risque pour le consommateur dans les conditions d'utilisation.

Le 4-MBC fait, à ce sujet, l'objet de discussions à l'Europe et reste utilisé dans les limites fixées par la réglementation cosmétique¹²⁶ soit 4%.

6.4. BENZOPHENONE-3

L'ANSM considère que les études menées *in vitro* peuvent être utilisées afin d'élucider les mécanismes d'action impliqués dans la perturbation endocrinienne. Les études toxicologiques classiques disponibles dans les deux avis du CSSC¹²⁷ permettent de décrire le profil toxicologique de la benzophénone-3 et de retenir une dose sans effet (basée sur un effet d'ossification incomplète de certains os dans une étude de

¹²⁵ SCCS/1513/13.

¹²⁶ l'annexe VI du Règlement cosmétique 1223/2009.

¹²⁷ SCCS, 2006 et 2008.

développement prénatal) la plus appropriée pour l'évaluation du risque de cette substance.

Une évaluation de risques a aussi été effectuée chez l'enfant et l'ANSM a été défavorable à l'utilisation chez les enfants de moins de 10 ans de la benzophénone-3 à la concentration de 6% en tant que filtre UV dans les produits cosmétiques.

Elle a néanmoins émis un avis favorable à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques destinés aux adultes pour les usages suivants :

- jusqu'à une concentration maximale de 6% comme filtre UV et ;
- jusqu'à une concentration maximale de 0,5% en tant que protecteur de formule dans les produits cosmétiques.

Ce sujet est toujours en discussion à la Commission européenne et la benzophénone-3 reste utilisée dans les limites de 10% fixées par la réglementation cosmétique¹²⁸.

6.5. OCTYL METHOXYCINNAMATE (OMC)

Après consultation des représentants de l'industrie cosmétique, il apparaît que l'OMC est utilisé actuellement en France dans les types de produits cosmétiques suivants :

- Produits de protection solaire : concentration maximale : 10%
- Baume à lèvres : concentration maximale : 7.5%
- Gel douche : concentration maximale : 0.12%
- Huile : concentration maximale : 0.2%

Sur la base des données disponibles, l'utilisation de l'OMC dans les produits cosmétiques à une concentration maximale de 10% (qui est la concentration réglementaire) ne semble pas présenter un risque pour la santé des consommateurs dans les conditions prévisibles d'utilisation.

6.6. LES PARABENES

Il est actuellement prévu de restreindre l'utilisation des butyl et propylparabène chez les enfants de moins de 3 ans, au niveau de la zone siège, du fait de leur immaturité enzymatique et donc d'une probable activité perturbatrice endocrinienne exacerbée.

Ainsi, du fait du manque de données permettant une évaluation cohérente des esters d'isopropyle, d'isobutyle, de phényle, de benzyle et de pentyle, la Commission européenne propose une interdiction de ces parabènes.

Par ailleurs, cette famille de substances rentrant dans différentes catégories de produits, ces discussions sont faites au sein de l'Union européenne.

¹²⁸ Annexe VI du Règlement cosmétique.

6.7. LE BISPHÉNOL A (BPA)

Selon la réglementation cosmétique européenne¹²⁹, le BPA est interdit dans les produits cosmétiques quelle que soit la source : en tant que substance volontairement rajoutée, impureté et/ou pouvant provenir de la migration du contenant.

L'ANSM et la DGCCRF ont mené conjointement en 2010 une campagne de contrôle du marché relative au BPA dans les produits cosmétiques susceptibles d'être utilisés par les femmes enceintes et/ou allaitantes ou les bébés.

Les analyses du BPA ont été réalisées sur 13 produits cosmétiques, à savoir des gels, lotions, crèmes, huiles ou laits destinés à être appliqués sur le buste, le ventre ou le corps des femmes ou au niveau de la zone de change de l'enfant. Ces produits ont été prélevés dans 6 départements français (Essonne, Ile-et-Vilaine, Loire, Morbihan, Nord et Puy-de-Dôme).

Les résultats ont montré que le BPA n'était présent dans aucun des 13 échantillons de produits analysés, confirmant ainsi la conformité aux exigences réglementaires des échantillons analysés. Néanmoins, l'enquête n'a porté que sur un nombre limité de produits cosmétiques et ne peut être considérée comme exhaustive.

En conclusion, l'ANSM estime que ces résultats permettent de considérer que le cadre réglementaire relatif à l'interdiction du BPA dans les produits cosmétiques est respecté.

6.8. LES PHTALATES

La présence de phtalates dans les produits cosmétiques peut résulter de leur utilisation en tant qu'ingrédient cosmétique, de la contamination de la matière première ou de la migration de phtalates depuis l'emballage en matière plastique.

En ce qui concerne la réglementation cosmétique, il existe des phtalates interdits et d'autres non couverts par la réglementation cosmétique. Ces derniers peuvent être utilisés dans les produits cosmétiques dès lors que le responsable de la mise sur le marché démontre qu'ils ne présentent pas de risque pour la santé humaine aux concentrations auxquelles ils sont utilisés.

Le di(2-éthylhexylphtalate) (DEHP) le butylbenzylphtalate (BBP) et le dibutyl phtalate (DBP) sont classés PE de catégorie 1 par le DHI. Ils sont interdits dans les produits cosmétiques¹³⁰.

Le règlement prévoit cependant la présence de traces inévitables lors de la fabrication. Ces teneurs ne sont pas réglementées. Par conséquent, c'est au responsable de la mise sur le marché de démontrer que celles-ci ne présentent pas de risque pour la santé humaine.

Toutefois, le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) a établi une limite de 100 ppm pour le DEHP, le DBP et le butylbenzyle phtalate (BBP) dans les produits cosmétiques.

Il est à noter que tous les phtalates interdits sont classés reprotoxiques de catégorie 1B, c'est-à-dire considérés comme reprotoxiques pour l'espèce humaine¹³¹.

¹²⁹ Entrée 1176 de l'annexe II du Règlement cosmétique 1223/2009.

¹³⁰ Inscrits à l'Annexe II du Règlement cosmétique.

¹³¹ Règlement européen (CE) n°1272/2008.

7. EXPOSITION HUMAINE ET EVALUATION DES RISQUES VIA LES DISPOSITIFS MEDICAUX

7.1. CAS DU PHTALATE DE BIS-(2-ETHYLHEXYLE), DEHP

Exposition

Le DEHP est utilisé en tant que plastifiant du polychlorure de vinyle (PVC) pour le rendre plus souple et flexible. Lorsqu'il est incorporé au PVC, le DEHP n'est pas lié de façon covalente à la matrice plastique et peut donc migrer du PVC vers les solutions ou substances en contact avec le PVC. Ce relargage peut être favorisé par certains facteurs comme par exemple le contact avec les substances lipophiles.

Depuis le 21 mars 2010, la directive européenne 93/42/CEE prévoit des dispositions particulières concernant les dispositifs médicaux destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme des médicaments, des liquides biologiques ou autres substances ou des dispositifs destinés au transport et au stockage de ces liquides ou substances. Ainsi, si des parties de ces dispositifs (ou les dispositifs eux mêmes) contiennent des phtalates classés CMR de classe 1 ou 2 selon la directive européenne 67/548/CEE (ou 1A et 1B selon le règlement CE n°1272/2008 la remplaçant), ces dispositifs doivent être étiquetés en tant que dispositifs contenant des phtalates. De plus, si l'utilisation prévue de ces dispositifs inclut le traitement d'enfants ou le traitement de femmes enceintes ou allaitant, le fabricant doit fournir une justification spécifique concernant le recours à cette substance et une information aux utilisateurs sur les risques résiduels pour ces groupes de patients et, le cas échéant, sur des mesures de précaution appropriées.

Sur le plan national, l'utilisation de tubulures comportant du DEHP sera interdite dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité, à compter du 1er juillet 2015 (loi n°2012-1442, article 3).

Au regard des solutions de substitutions du DEHP dans certains DM plastifiés, actuellement proposées et mises sur le marché par les industriels, un contrôle du marché de dispositifs médicaux, réalisé par l'ANSM, visant à rechercher et à doser plusieurs phtalates dont le DEHP et les autres phtalates CMR (8 phtalates classés toxiques pour la reproduction de catégorie 1B selon le règlement (CE) n° 1272/2008) a débuté en 2012. Ce contrôle cible les dispositifs pour lesquels les fabricants revendiquent l'absence de phtalate en général ou l'absence de DEHP, en privilégiant certaines situations comme l'hémodialyse, la nutrition entérale et la perfusion. Les dispositifs ainsi sélectionnés (lignes à sang, tubulures d'administration et sondes de nutrition, perfuseurs, prolongateurs) sont des dispositifs en PVC comprenant des plastifiants de substitution au DEHP comme par exemple le TOTM, le DINCH, le DEHA, le DEHT, le DINP, l'ATBC.

Les résultats de ce contrôle sont actuellement en cours de discussion avec les industriels mais d'ores et déjà les résultats illustrent la difficulté pour les fabricants responsables de la mise sur le marché de ces DM, d'obtenir auprès de leurs fournisseurs de matières premières ou sous-traitants de production des produits sans aucune trace de DEHP.

Evaluation du risque

Concernant l'évaluation du risque lié à l'utilisation du DEHP dans les dispositifs médicaux, certaines populations à risque ont été identifiées (les prématurés, les nouveau-nés en néonatalogie, les enfants pré-pubères et femmes enceintes ou allaitant) ainsi que certains actes médicaux à haut risque d'exposition.

Ainsi, dans un rapport de 2008¹³² lequel procédait lui-même à l'actualisation d'un premier rapport de 2002 sur la sécurité des DM contenant du PVC plastifié au DEHP sur les nouveau-nés et autres populations possiblement à risque, le *Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks* (SCENIHR) propose une liste de procédures médicales à haut risque d'exposition :

- Echange transfusionnel en néonatalogie ;
- ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) en néonatalogie ;
- Soins multiples dans les maladies du nouveau né ;
- Nutrition parentérale totale en néonatalogie ;
- Hémodialyse chez le garçon prépubère et chez la femme enceinte ou allaitant ;
- Nutrition entérale chez le nouveau né et l'adulte ;
- Transplantation cardiaque et greffe artério coronaire ;
- Perfusion massive de sang chez le patient traumatique ;
- Transfusion de l'adulte sous ECMO.

Le SCENIHR a de nouveau été mandaté en 2012¹³³ pour mettre à jour l'opinion scientifique adoptée dans le rapport de 2008.

Les résultats de ces travaux devraient être disponibles en 2014.

Il est notamment attendu l'évaluation de l'impact de la présence de DEHP dans les DM chez les nouveau-nés et enfants en service de pédiatrie, l'identification d'autres groupes de patients à risque et l'évaluation de la possibilité d'établir des valeurs de prise tolérables de DEHP relargué du PVC comme base d'évaluation chez les patients à haut risque en prenant en compte la voie d'exposition. La possibilité de proposer des solutions alternatives possibles permettant de réduire les risques potentiels sera également évaluée.

7.2. CAS DU PHTALATE DE BUTYLE ET DE BENZYLE (BBP) ET DU PHTALATE DE DIBUTYLE (DBP)

En ce qui concerne le BBP et le DBP, l'ANSM manque de données sur l'utilisation de ces phtalates dans les dispositifs médicaux. Une enquête auprès des industriels est nécessaire pour lister les types de dispositifs médicaux pouvant en contenir. Une première information fait état de la présence de DBP dans les lubrifiants de sondes urinaires et anales.

¹³² Opinion on the safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk.

¹³³ Request for a scientific opinion on the safety of medical devices containing DEHP (di-ethylhexyl) phthalate) plasticized PVC on groups possibly at risk.

7.3. CAS DU BISPHENOL A (BPA)

Les dispositifs médicaux susceptibles de contenir du BPA sont notamment des dispositifs comprenant des composants en polycarbonate (matériau largement utilisé dans le domaine du dispositif médical, en contact direct ou indirect avec le patient), en polysulfone mais également certains matériaux à usage dentaire fabriqués à partir de dérivés de BPA (BPA présent dans le matériau en tant qu'impureté ou résidu).

Aussi, tenant compte du cadre réglementaire européen sous lequel les dispositifs médicaux sont mis sur le marché et du caractère reprotoxique du bisphénol A, la France a saisi, par le biais des services de la commission européenne, le SCENHIR¹³⁴ à qui un mandat a alors été confié pour évaluer la sécurité d'utilisation du BPA dans les dispositifs médicaux¹³⁵.

Les résultats de ces travaux qui ont débuté en 2012, devraient être disponibles en 2014.

Sur le plan national, l'utilisation de biberons comportant du bisphénol A et répondant à la définition des dispositifs médicaux est interdite¹³⁶.

7.4. ALTERNATIVES

Les évolutions réglementaires tendent à restreindre l'utilisation de certaines substances dans les dispositifs médicaux. Ainsi, le sujet des alternatives est prégnant. Or, l'utilisation d'une substance alternative doit être évaluée non seulement du point de vue toxicologique mais également du point de vue des propriétés techniques et fonctionnelles conférées au dispositif ; des changements de matière pouvant se faire au détriment de la performance intrinsèque du dispositif lui-même. A titre d'illustration, en ce qui concerne les poches de sang en PVC plastifié avec du DEHP, le bénéfice apporté va au-delà des propriétés du matériau, puisque il est décrit dans la littérature l'action stabilisante du DEHP sur la membrane du globule rouge permettant une meilleure conservation des érythrocytes. Ainsi les alternatives doivent être développées en tenant compte de ces caractéristiques afin de pouvoir garantir la performance attendue du dispositif.

Concernant les produits de substitution au DEHP disponibles, il est proposé aujourd'hui certaines alternatives par les industriels (exemple de plastifiants utilisés : TOTM, DINCH, DEHA, DEHT...) dans certains domaines thérapeutiques. La question des alternatives a été abordée par le SCENHIR dans son rapport de 2008. Ainsi, pour certains plastifiants, des données de toxicité permettent de montrer un risque moindre par rapport au DEHP. Cependant l'évaluation du risque de l'utilisation de ces substances dans les DM n'a pas pu être réalisée par manque de données d'exposition sur l'homme et/ou en raison de données toxicologiques insuffisantes ce qui fait à ce jour obstacle à une évaluation correcte du potentiel de remplacement du DEHP par les substances plastifiantes alternatives. Ainsi, en 2008, le SCENHIR recommandait une substitution évaluée au cas par cas (évaluation du risque et du bénéfice de l'utilisation des substances alternatives). La réévaluation actuellement en cours du rapport de 2008 abordera également la question des alternatives.

Enfin, dans le cadre de l'appel à projet 2012, un projet de recherche a été retenu par l'ANSM : l'étude « ARMED » (Assessment and Risk Management of Medical Devices in plasticized polyvinylchloride / Evaluation et gestion des risques liés aux dispositifs médicaux en PVC plastifié).

¹³⁴ Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks.

¹³⁵ Request for a scientific opinion on the safety of the use of Bisphénol A in medical devices.

¹³⁶ loi n°2012-1442, article 3.

Ainsi, compte tenu du fait que les données disponibles sur les plastifiants de substitution au DEHP sont incomplètes, notamment les études de migration et les données d'exposition et de toxicité humaine, cette étude lancée début 2013 a pour objectif une évaluation du risque inhérent à la migration des plastifiants intégrés dans les DM stériles en PVC et une hiérarchisation de ce risque pour les plastifiants étudiés.

Les résultats des travaux sont prévus en 2016¹³⁷.

¹³⁷ Présentation des projets retenus—APP 2012
recherche/Appel-a-projets-2012-Resultats/(offset)/1.

[http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Appels-a-projets-de-recherche/Appel-a-projets-2012-Resultats/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Appels-a-projets-de-recherche/Appel-a-projets-2012-Resultats/(offset)/1).

8. RÉSULTATS DE LA RECHERCHE

8.1. LE PROGRAMME NATIONAL DE RECHERCHE SUR LES PE (PNRPE)

Le PNRPE a été créé en 2005, pour répondre aux enjeux environnementaux et de santé publique en encourageant et en soutenant la recherche. Celui-ci n'est pas le seul programme à prendre en compte les PE. En étant focalisé sur cette thématique, il constitue cependant un outil d'animation de la communauté scientifique sur ce sujet. Ce programme de 5 millions d'euros a financé près de quarante projets de recherche¹³⁸ en mobilisant plus d'une soixantaine d'équipes (voir annexe VIII).

Les priorités de recherche ont porté sur :

- la caractérisation de l'exposition aux PE,
- le développement d'outils et de stratégies permettant d'améliorer l'évaluation des dangers et des risques des PE,
- les phénomènes de mélange de substances et de leurs métabolites,
- la modulation de la réponse aux PE,
- l'analyse du risque sanitaire ou des coûts induits par l'exposition aux PE,
- la prise en charge du problème des PE dans les politiques publiques.

L'appel de 2013 a été ciblé sur l'étude du BPA et de ses substituts.

8.2. UNE PROBLÉMATIQUE PARTAGÉE DANS DE NOMBREUX PROGRAMMES NATIONAUX

L'ANSES soutient régulièrement des projets de recherche, portant sur les PE et sur les effets des mélanges de substances chimiques, dans le cadre des appels à projets du Programme National de Recherche Environnement -Santé-Travail qu'elle pilote (PNR EST).

Par ailleurs, l'ANR, dans le cadre du programme CESA (Contaminants et Environnements : Métrologie, Santé, Adaptabilité, Comportements et Usages)¹³⁹ a maintenu son soutien en 2011 et 2013 aux travaux sur les PE. Des projets ont aussi été sélectionnés par le processus des appels à recherche «blancs».

De plus, des recherches sont également soutenues dans le cadre d'autres programmes centrés sur d'autres problématiques. Ainsi, le Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable et de l'Energie (MEDDE) soutient le programme « Pesticides » dont l'animation et les projets sont financés par les crédits du MEDDE et la redevance pour pollutions diffuses perçue sur la vente des produits phytosanitaires. Ces fonds sont gérés par l'Office National de l'Eau et des Milieux Aquatiques (ONEMA) dans le cadre du Plan Ecophyto piloté par le Ministère chargé de l'agriculture.

¹³⁸ 4 appels à propositions en 2005 (7 projets), 2009 (15 projets), 2010 (9 projets) et 2013 (8 projets).

¹³⁹ prenant la suite sur ce thème des appels à projets Santé environnement et santé travail (SEST, 2005-2007) et Contaminants, Ecosystèmes et Santé (CES, 2008-2010).

Le programme de recherche sur la qualité de l'air Primequal conduit conjointement par le MEDDE et l'Agence de l'Environnement et de la Maîtrise d'Energie (ADEME) a également financé plusieurs projets qui visaient les PE. Par exemple, il a permis de soutenir les projets ECOS Habitat¹⁴⁰ et ECOS-TOX¹⁴¹ complémentaires du projet ECOS-Pouss¹⁴² dans le cadre du PNRPE.

Dans le domaine de l'eau par exemple, d'autres organismes comme les Agences de l'Eau ou l'ONEMA ont aidé à l'acquisition d'une connaissance croissante sur l'imprégnation en PE des milieux aquatiques.

Les travaux sur les PE s'intègrent donc dans un questionnement multiple qui appelle à la construction progressive de nouvelles connaissances.

Par ailleurs, de nombreux établissements ont intégré les PE dans leur programme de recherche. Sans être limitatif, nous en citerons deux ci-après à titre d'illustration.

Ainsi l'INERIS, au titre de son contrat d'objectifs 2011-2015, mentionne pour l'un des 5 objectifs de son activité de recherche relatif à l'animation du pôle national applicatif en toxicologie et écotoxicologie des actions concernant les PE. Il coordonne notamment le réseau Antiopes qui réunit des dizaines d'équipes issues des organismes de recherche à l'échelle nationale dans le domaine de la toxicologie et de l'écotoxicologie prédictive. Ce réseau a permis, avec le soutien du MEDDE via l'INERIS, le lancement d'une dizaine de projets visant à aboutir à des tests prédictifs. Le périmètre d'Antiopes dépasse le sujet des PE, mais plusieurs projets ont porté sur cette thématique.

L'INSERM a également identifié les champs environnement-santé-travail-mode de vie dans son contrat d'objectif 2011-2015. Ainsi, l'un des 7 objectifs concerne notamment le développement de la recherche en santé publique.

De façon plus générale on retrouve cette orientation dans les réflexions des Alliances de recherche Allenvi, Avisan et Athena qui placent la problématique des PE ou celle des produits de substitutions parmi les grands sujets de mobilisation de l'action de la recherche dans le domaine environnement-santé.

8.3. UNE MOBILISATION QUI CONCERNE ÉGALEMENT L'EUROPE ET L'INTERNATIONAL

Ces dernières années, l'Union européenne (UE) et ses pays membres ont accentué leur soutien à la recherche¹⁴³. Un rapport, établi en 2012 à la demande de la Commission Européenne, résume les progrès de la science depuis 2002 et identifie les moyens de traiter la question des PE dans la réglementation des produits chimiques de l'UE.

Des experts des organismes français contribuent au développement de lignes directrices de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) pour détecter et caractériser les effets des PE. La Task Force « Endocrine Disruptors Testing and Assessment »¹⁴⁴, valide des méthodes d'essais sur les mammifères et des espèces présentes dans l'environnement, ainsi que des méthodes alternatives in vitro. Une boîte à

¹⁴⁰ « Expositions cumulées aux composés organiques semi-volatils dans l'habitat : risques pour le développement de l'enfant / Contribution des poussières sédimentées à l'exposition : contamination des logements français ».

¹⁴¹ « Construction de valeurs toxicologiques de référence pour des expositions multiples ».

¹⁴² « Expositions cumulées aux composés organiques semi-volatils dans l'habitat : contamination des logements en substances perturbatrices endocriniennes ».

¹⁴³ Par exemple le programme inscrit dans le Conseil européen de la recherche ou le septième programme-cadre de recherche et de développement technologique (FP7).

¹⁴⁴ mise en place en 1996.

outils est aujourd'hui disponible et doit être développée afin de disposer de davantage de tests permettant de détecter et de caractériser plus d'effets sur plus d'organes cibles et de préciser le caractère prédictif des essais de screening. Il existe déjà une trentaine d'essais dans cette liste dont certains sur les mammifères¹⁴⁵. La France soutient ces travaux et y contribue financièrement.

8.4. DES AVANCEES SCIENTIFIQUES RECENTES

Des résultats ont d'ores et déjà été obtenus sur :

- les effets « cocktails » (exposition aux mélanges de produits chimiques),
- la contamination du milieu aquatique,
- les effets sur la santé humaine
- la mise au point de modèles *in vitro* permettant d'étudier les effets de perturbations thyroïdiennes.

Par ailleurs, certains travaux ont permis de :

- décrire les effets non monotones du BPA,
- caractériser son action sur la barrière intestinale et les gonades,
- révéler les conséquences d'une exposition à des pesticides sur la survenue du cancer de la prostate et les maladies neurodégénératives,
- révéler de nouvelles cibles potentielles des PE notamment grâce à des études à large spectre,
- progresser dans la modélisation des cibles de ces substances et de leur transfert.

L'INSERM, à la demande du ministère de la Santé, a quant à lui, réalisé une expertise collective sur la reproduction et l'environnement¹⁴⁶. Ces travaux portent notamment sur les substances PE (suspectées). Cette synthèse est à ce jour, la plus exhaustive dans ce domaine. Celle-ci met en évidence d'une part les avancées des connaissances pour différentes famille de substances et d'autre part insiste sur le défi des PE pour la recherche en particulier dans les domaines de la toxicologie et de l'épidémiologie.

Une conférence internationale, organisée par le MEDDE et l'ANSES, dans le cadre du PNRPE, a fait le point, en décembre 2012, sur les avancées scientifiques dans le domaine des PE¹⁴⁷.

La volonté est ainsi de soutenir la structuration de la communauté scientifique française et de s'inscrire dans une dynamique internationale.

¹⁴⁵ Par exemple, chez les rongeurs, un bio-essai de dépistage à court terme des propriétés oestrogéniques.

¹⁴⁶ Reproduction et environnement. Expertise Collective. INSERM.2011.

¹⁴⁷ Colloque international 2012. Connaissances récentes sur les effets des PE sur l'environnement et la santé.

8.5. DES PERSPECTIVES DE RECHERCHE ENCORE TRÈS LARGES

Les travaux de recherche restent nécessaires quant aux très nombreuses autres substances potentiellement PE et à leurs effets sur l'homme ou sur l'environnement. Ils devraient permettre de réduire l'incertitude sur la toxicité de ces substances, de mieux comprendre leurs modes d'action et ainsi de faciliter la prise de décision concernant les mesures de santé publique et de protection de l'environnement.

La mise au point de nouveaux tests pertinents et prédictifs est cruciale. L'orientation actuelle est de poursuivre la recherche dans cette direction, de disposer d'un instrument de pré-validation des tests et de coupler la recherche fondamentale à des outils de valorisation efficaces pour aboutir à la validation de ces tests.

Par ailleurs, l'ubiquité de l'exposition à des substances pouvant perturber le système endocrinien, rend nécessaire une surveillance efficace des populations et des milieux exposés à des PE suspectés. Son couplage avec la recherche épidémiologique et écotoxicologique sera également utile pour renforcer les connaissances sur l'impact sanitaire des PE.

Ces travaux ont vocation à être coordonnés en Europe et dans le monde. Pour partager l'information sur les molécules à tester en priorité, les efforts de recherche fondamentale et appliquée ont été intégrés dans une dynamique internationale¹⁴⁸.

9. PLAN SANTE ENVIRONNEMENT 3 (PNSE3)

Le troisième Plan Santé Environnement 3 (PNSE3), prévu pour 2014, devrait proposer des actions prioritaires en lien avec la prévention du risque chimique dont les PE. Une coordination sera recherchée avec les autres plans ou grandes initiatives nationales de santé publique et/ou de protection de l'environnement et de la biodiversité (plan santé travail, plan nutrition santé, plan cancer, plan obésité, plan national d'action contre la pollution des milieux aquatiques par les micropolluants, plan national sur les résidus médicamenteux dans les eaux, plan Ecophyto, plan chlordécone...).

¹⁴⁸ Par exemple, la mise en place du programme SCALE (étude sur les nouveau-nés et les enfants) ou du projet EDEN (sur les effets combinés et les expositions aux faibles doses).

ANNEXES

ANNEXE I : LOI N° 2012-1442 DU 24 DECEMBRE 2012

LOI n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A (1)

NOR: AFSX1240700L

L'Assemblée nationale et le Sénat ont adopté,

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

Article 1

La loi n° 2010-729 du 30 juin 2010 tendant à suspendre la commercialisation de biberons produits à base de bisphénol A est ainsi modifiée :

1° Après les mots : « commercialisation de », la fin du titre est ainsi rédigée : « tout conditionnement comportant du bisphénol A et destiné à recevoir des produits alimentaires » ;

2° L'article 1er est ainsi rédigé :

« Art. 1er.-La fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux de tout conditionnement, contenant ou ustensile comportant du bisphénol A et destiné à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires pour les nourrissons et enfants en bas âge, au sens des a et b de l'article 2 de la directive 2006/141/ CE de la Commission du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite et modifiant la directive 1999/21/ CE, sont suspendues à compter du premier jour du mois suivant la promulgation de la loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A, jusqu'à ce que le Gouvernement, après avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, autorise la reprise de ces opérations.

« Cette suspension prend effet, dans les mêmes conditions, au 1er janvier 2015 pour tout autre conditionnement, contenant ou ustensile comportant du bisphénol A et destiné à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires.

« Avant le 1er juillet 2014, le Gouvernement remet au Parlement un rapport évaluant les substituts possibles au bisphénol A pour ses applications industrielles au regard de leur éventuelle toxicité. » ;

3° L'article 2 est ainsi rédigé :

« Art. 2.-Tout conditionnement comportant du bisphénol A et destiné à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires doit comporter, dans des conditions fixées par décret, un avertissement sanitaire déconseillant son usage, du fait de la présence de bisphénol A, aux femmes enceintes, aux femmes allaitantes et aux nourrissons et enfants en bas âge, au sens des a et b de l'article 2 de la directive 2006/141/ CE de la Commission du 22 décembre 2006 précitée. »

Article 2

I. — La section 1 du chapitre V du titre Ier du livre II du code de la consommation est complétée par un article L. 215-2-4 ainsi rédigé :

« Art. L. 215-2-4.-Les agents mentionnés à l'article L. 215-1 sont habilités à rechercher et à constater, dans les conditions prévues au présent livre, les infractions à la loi n° 2010-729 du 30 juin 2010 tendant à suspendre la commercialisation de tout conditionnement comportant du bisphénol A et destiné à recevoir des produits alimentaires. »

II. — Après le 1° de l'article L. 5231-2 du code de la santé publique, il est inséré un 1° bis ainsi rédigé :

« 1° bis Des collerettes de tétines et de sucettes et des anneaux de dentition comportant du bisphénol A ; ».

Article 3

Le titre Ier du livre II de la cinquième partie du code de la santé publique est complété par un chapitre IV ainsi rédigé :

« Chapitre IV

« Interdiction de certains matériaux

dans les dispositifs médicaux

« Art. L. 5214-1.-A compter du 1er juillet 2015, l'utilisation de tubulures comportant du di-(2-éthylhexyl) phtalate est interdite dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité.

« Art. L. 5214-2.-Est interdite l'utilisation des biberons comportant du bisphénol A et répondant à la définition des dispositifs médicaux mentionnée à l'article L. 5211-1. »

Article 4

Le Gouvernement présente au Parlement, dans un délai d'un an à compter de la promulgation de la présente loi, un rapport relatif aux PE. Ce rapport précise les conséquences sanitaires et environnementales de la présence croissante de PE dans l'alimentation, dans l'environnement direct, dans les dispositifs médicaux et dans l'organisme humain. Il étudie, en particulier, l'opportunité d'interdire l'usage du di-(2-éthylhexyl) phtalate, du dibutyl phtalate et du butyl benzyl phtalate dans l'ensemble des dispositifs médicaux au regard des matériaux de substitution disponibles et de leur innocuité.

Sont mentionnées, dans la présente Annexe, les réglementations nationales et communautaires qui concernent les produits entrant dans le champ de compétences de l'ANSES et de l'ANSM. Seules les évolutions récentes postérieures à décembre 2010 seront détaillées. Les réglementations s'appliquant spécifiquement aux phtalates seront aussi décrites, indépendamment de l'année de leur adoption.

L'approche communautaire est particulièrement adaptée aux produits et/ou articles qui répondent au principe de libre circulation. Celle-ci est à la fois plus efficiente (mutualisation du travail au niveau européen) et plus « puissante » en termes de prévention des risques.

Au plan national, les clauses de sauvegarde de certains règlements communautaires permettent de prendre des mesures « d'urgence ». Notifiées à la Commission européenne, ces dernières peuvent faire l'objet de mesures européennes. Il convient néanmoins de noter que des mesures nationales sont souvent difficilement applicables aux produits et/ou articles importés ou en provenance d'autres Etats membres de l'Union européenne, en raison du principe de libre circulation des marchandises.

Ces réglementations appliquent des mesures différentes :

1. RÈGLEMENT REACH

Le **règlement (CE) 1907/2006** du Parlement européen et du conseil du 18 décembre 2006, concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des **substances chimiques** ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) prévoit la possibilité de soumettre les PE à **autorisation** après les avoir identifiés comme substances extrêmement préoccupantes (SVHC), ou, comme pour toutes substances chimiques d'établir des restrictions dans les cas de risques inacceptables : les mesures peuvent être définies au cas par cas.

Dans le cadre de l'enregistrement des substances chimiques décrit dans le Règlement REACH 1907/2006, les industriels doivent produire des informations sur les propriétés physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologiques des substances qu'ils fabriquent ou importent et utiliser ces données pour en évaluer les dangers et les risques en vue d'élaborer et de recommander des mesures de gestion des risques appropriées. Près de 10000 substances sont actuellement enregistrées.

L'évaluation des substances et les propositions de mesures de gestion telles que la classification et l'étiquetage harmonisé, l'inscription d'une substance à l'annexe XIV (substance soumise à autorisation) ou à l'annexe XVII (substance soumise à restrictions) sont de la responsabilité des Etats membres ou de l'ECHA sur demande de la Commission.

Dans son article 57f, le règlement REACH prévoit que les substances « présentant un niveau de préoccupation équivalent » aux substances CMR ou PBT puissent être identifiées comme des substances extrêmement préoccupantes, et ainsi être inscrites sur la liste candidate en vue de leur inclusion sur l'annexe XIV. Les substances PE font partie de cette catégorie. La liste des substances extrêmement préoccupantes compte 4 alkylphénols identifiés comme PE pour l'environnement.

Le protocole d'accord relatif à l'organisation de l'ANSES et de ses autorités de tutelle pour la mise en œuvre des règlements REACH et CLP¹⁴⁹ confie à l'ANSES la responsabilité de réaliser l'évaluation scientifique et technique dans son champ de compétence.

Une attention particulière a été mise sur la prise en charge réglementaire, dans le cadre de REACH et CLP du BPA : analyse de meilleure option de gestion des risques en 2012, soumission d'un dossier de classification en tant que reprotoxique 1B en 2013, préparation pour soumission début 2014 d'un dossier de restriction du BPA dans les papiers thermiques. Ainsi, ces propositions de restriction et de classification harmonisées constituent deux mesures de gestion des risques et permettent de réduire les risques du public (notamment par une restriction générale au grand public des CMR, voir annexe VII) de REACH, et aussi des travailleurs (notamment par l'aménagement des postes de travail des femmes enceintes et allaitantes en cas d'exposition aux reprotoxiques, conformément à l'article D.4152-10 du code du travail).

2. PRODUITS BIOCIDES

Le **règlement (UE) n° 528/2012** du Parlement Européen et du conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des **produits biocides** prévoit l'**exclusion** des substances actives et produits biocides ayant un effet PE sauf si le risque est négligeable ou si l'impossibilité d'utiliser ces substances conduisait à des impasses techniques majeures pour combattre un risque grave pour la santé humaine, pour la santé animale ou l'environnement.

Les biocides constituent une famille de produits très étendue. A l'exception des certains produits aux usages spécifiques (rodenticides, insecticides et désinfectants destinés à des locaux d'élevage ou de stockage, produits de thanatopraxie, désinfectants pour l'eau...), les biocides étaient, jusqu'à l'entrée en vigueur de la directive 98/8/CE, en vente libre. Cette directive, dont les principes ont été repris dans le Règlement 528/2012, institue une répartition des usages selon 23 types de produits (TP) et un examen systématique, selon un référentiel défini, de toutes les substances actives biocides utilisées dans les pays de l'Union européenne, en vue de l'approbation ou non, sur vote des Etats membres, de chaque couple « substance x type de produit ». Après examen par la Commission, le maintien sur le marché des produits contenant la substance est soumis à examen par les Etats membres sur la base des critères retenus dans la directive d'inscription. Dans ce contexte, les dossiers instruits par l'Anses comprennent : des demandes d'approbation de substances actives pour lesquelles la France est Etat membre rapporteur et des demandes d'AMM ou de modifications d'AMM pour des produits biocides contenant une ou des substances actives approuvée.

¹⁴⁹ CLP : Classification, Labelling, Packaging. Règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des produits chimiques.

3. PRODUITS PHYTOPHARMACEUTIQUES

Le **règlement (UE) n° 1107/2009** du Parlement Européen et du conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits **phytopharmaceutiques** prévoit d'**exclure** les PE, des dérogations étant prévues, soit en cas de danger phytosanitaire grave en l'absence de tout moyen de lutte soit en cas d'exposition négligeable.

Les modalités de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques sont définies dans le règlement (CE) n°1107/2009. Les préparations contenant des substances actives (molécules chimiques ou micro-organismes) approuvées au titre de ce règlement sont soumises à examen afin d'obtenir une AMM nationale. Le règlement (CE) n°1107/2009 a défini 3 zones géographiques au sein de l'Union européenne et mis en place une évaluation zonale des préparations. La France mène ainsi des évaluations intéressant l'ensemble de la zone Sud. Les dossiers sont déposés par les pétitionnaires à l'ANSES et où ils sont instruits. Cela concerne :

- Des demandes d'approbation ou de renouvellement d'approbation de substance active,
- Des demandes de proposition de Limites maximales de résidus (LMR) et de nouvelles spécifications pour les substances actives,
- Des demandes d'AMM de produits phytopharmaceutiques en évaluation zonale,
- Des demandes d'AMM, de permis, ou de modifications d'AMM nationales.

Dans les deux réglementations (1107/2009 et 528/2012), il est indiqué que les substances présentant des propriétés PE ne peuvent être approuvées. Néanmoins, si pour les produits phytopharmaceutiques, le caractère PE constitue un critère d'exclusion strict, certaines substances biocides PE peuvent faire l'objet de dérogations justifiées¹⁵⁰.

Que ce soit pour les réglementations biocides ou produits phytopharmaceutiques, l'application de cette clause d'exclusion et ou du principe de substitution nécessite la mise en place d'une définition réglementaire harmonisée au niveau Européen des critères d'identification du caractère PE d'une substance. Ces critères ne sont pour le moment pas encore établis au niveau Européen.

4. MATERIAUX EN CONTACT DES DENREES ALIMENTAIRES » (MCDA)

Le Règlement (CE) 1935/2004 concernant les matériaux et objet destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires n'intègre pas directement la notion de PE mais prévoit un principe d'inertie des matériaux (absence de migration de leurs constituants dans des quantités susceptibles de présenter un danger pour la santé humaine. Ce principe général peut être complété, pour des groupes de matériaux (ex : plastiques), par des mesures spécifiques visant à limiter l'exposition aux substances dangereuses pour la santé via l'adoption de listes positives de substances autorisées pour la fabrication de ces matériaux ou la fixation de limites de migration spécifiques pouvant aller jusqu'à l'absence totale de migration.

¹⁵⁰ L'article 5 du Règlement mentionne les critères d'exclusion des substances actives biocides, ainsi que les conditions de dérogations. Ainsi, une substance PE peut être autorisée si il est démontré que le risque est négligeable, si la substance est jugée indispensable pour prévenir un risque pour la santé publique ou encore si son interdiction aurait des conséquences disproportionnées pour la société par rapport aux risques de son utilisation présente pour la santé ou l'environnement.

Tous les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires (MCDA) sont régis au niveau européen, par le règlement cadre (CE) n°1935/2004¹⁵¹.

Les matériaux et objets concernés par ce règlement sont les suivants :

- Les emballages et conditionnements ;
- Les récipients (y compris les biberons et la vaisselle) et ustensiles de cuisine ;
- Les matériaux, machines et matériels utilisés dans la production, le stockage ou le transport de denrées alimentaires ;
- Les tétines de biberons.

La réglementation MCDA concerne l'ensemble des denrées alimentaires destinées à l'alimentation humaine (aliments et les boissons à l'état de produit fini ou de produits intermédiaires). Elle ne concerne pas les matériaux d'enrobage comestibles, ni les installations fixes de distribution d'eau potable (MCDE). Les règles relatives aux bonnes pratiques de fabrication des MCDA sont définies dans le règlement CE n°2023/2006. Le texte cadre français pour les mesures spécifiques nationales est le décret 2007-766 du 10 mai 2007 portant application du code de la consommation en ce qui concerne les matériaux et les objets destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires.

Dans la Communauté européenne, il existe également des règlements ou directives spécifiques qui décrivent les mesures applicables à certains matériaux comme les matières plastiques, les matières plastiques recyclées, les matériaux actifs et intelligents, les composés époxydiques, les céramiques, la pellicule de cellulose régénérée et partiellement les caoutchoucs (pour les tétines et sucettes) ainsi que les modalités de contrôle de la conformité. En France, des mesures spécifiques pour les matériaux et objets en contact avec les aliments pour animaux et pour les sucettes pour nourrissons ont été prises (décret n°92-631 du 8 juillet 1992 modifié relatif aux matériaux et objets destinés à entrer en contact avec les denrées, produits et boissons pour l'alimentation de l'homme ou des animaux).

Les substances figurant dans les listes positives autorisées dans l'Union européenne ou à défaut au niveau national sont les seules substances autorisées dans la fabrication des matériaux au contact des aliments. Pour les substances ne figurant pas dans ces listes (par exemple les matières colorantes des matières plastiques), l'évaluation du risque doit reposer sur des principes scientifiques reconnus internationalement.

Pour les substances réglementées au niveau européen, l'autorisation d'emploi d'une substance est délivrée par la DG-Sanco après qu'une évaluation scientifique ait été effectuée par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA). En France, les dossiers de demande d'autorisation de substances ou de procédés doivent être transmis par les industriels à la DGCCRF. Pour les substances ne faisant pas l'objet d'une harmonisation au niveau européen, l'évaluation scientifique de ces substances est effectuée par l'ANSES.

Dans ce contexte, en France, la loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 prévoit la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A. Cette mesure modifie la loi n° 2010-729 du 30 juin 2010 tendant à suspendre la commercialisation de biberons produits à base de BPA, et a pris effet depuis le 1er janvier 2013 pour tout conditionnement, contenant ou ustensile destiné aux nourrissons. Ce texte prévoit l'extension de la mesure à tous les conditionnements à compter du 1er janvier 2015. Dans l'attente de cette

¹⁵¹ Règlement (CE) n°1935/2004 du Parlement et du Conseil du 27 octobre 2004 du 27 octobre 2004 concernant les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires et abrogeant les directives 80/590/CEE et 89/109/CEE.

interdiction, il est prévu que les conditionnements portent, dans des conditions fixées par décret, un avertissement sanitaire déconseillant leur usage, du fait de la présence de bisphénol A, aux femmes enceintes, aux femmes allaitantes ainsi qu'aux nourrissons et enfants en bas âge. Ce décret a été notifié à la Commission européenne et est en cours d'aménagement suite aux différents commentaires reçus.

Le Règlement d'exécution (UE) N° 321/2011 de la Commission du 1er avril 2011 modifie le règlement (UE) n° 10/2011 en ce qui concerne la restriction de l'utilisation du bisphénol A dans les biberons en plastique pour nourrissons.

Point spécifique sur les phtalates dans le cadre de la réglementation matières plastiques.

Seuls les phtalates figurant dans le règlement (UE) n°10/2011 sont autorisés à entrer dans la formulation des matières plastiques destinées au contact des denrées alimentaires.

Il s'agit :

- du DEHP,
- du DBP,
- du BBP,
- du phtalate de diallyle (DAP),
- des diesters de l'acide phtalique avec les alcools primaires, saturés, ramifiés en (C8-C10) contenant plus de 60% de C9.
- des diesters de l'acide phtalique avec les alcools primaires, saturés, ramifiés en (C9-C11) contenant plus de 90% de C10.

Il existe une limite de migration spécifique totale (LMS(T) exprimée en mg de substance par kg de denrée alimentaire) qui concerne l'ensemble des phtalates listés dans le règlement (UE) n°10/2011.

LMS(T) Phtalates = 60 mg/kg d'aliment

D'autre part, chaque phtalate présente également une limite de migration spécifique (LMS). Ces LMS s'appuient sur des VTR (valeurs toxicologiques de référence) figurant dans les opinions de l'EFSA 241-245 de 2005.

Tableau 2 : restrictions d'emploi des phtalates dans les matières plastiques

Phtalate autorisée	Limite de migration spécifique (LMS)	Restrictions & Spécifications
DBP	0,3 mg/kg d'aliments	<p>À employer uniquement comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - plastifiant dans des matériaux et des objets réutilisables en contact avec des denrées alimentaires non grasses. - auxiliaire technologique dans des polyoléfines <p>à des concentrations pouvant aller jusqu'à 0,05 % dans le produit final.</p>
DEHP	1,5 mg/kg d'aliments	<p>À employer uniquement comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - plastifiant dans des matériaux et des objets réutilisables en contact avec des denrées alimentaires non grasses. - auxiliaire technologique à des concentrations pouvant aller jusqu'à 0,1 % dans le produit final.
BBP	30 mg/kg d'aliments	<p>À employer uniquement comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - plastifiant dans des matériaux et des objets réutilisables. - plastifiant dans des matériaux et des objets à usage unique en contact avec des denrées alimentaires non grasses à l'exception des préparations pour nourrissons et préparations de suite, de préparations à base de céréales et des aliments pour enfant e bas âges au sens de la directive 2006/125/CE. - auxiliaire technologique à des concentrations pouvant aller jusqu'à 0,1 % dans le produit final
DAP (CAS n°131-17-9)	LMS = ND = 0,01 mg/kg d'aliment	
DINP	Somme (DINP+DIDP) :	À employer uniquement comme:
DIDP	LMS(T) = 9 mg/kg d'aliments	<ul style="list-style-type: none"> - plastifiant dans des matériaux et des objets réutilisables - plastifiant dans des matériaux et des objets à usage unique en contact avec des denrées alimentaires non grasses à l'exception des préparations pour nourrissons et préparations de suite, de préparations à base de céréales et des aliments pour enfant e bas âges au sens de la directive 2006/125/CE - auxiliaire technologique à des concentrations pouvant aller jusqu'à 0,1 % dans le produit final

5. MATERIAUX ET OBJETS UTILISES DANS LES INSTALLATIONS FIXES DE PRODUCTION, DE TRAITEMENT ET DE DISTRIBUTION D'EAU DESTINEE A LA CONSOMMATION HUMAINE (MCDE)

La base réglementaire sur les Matériaux en contact avec les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) repose sur les articles R.1321-48 et R.1321-49 du code de la santé publique et sur l'arrêté du 29 mai 1997 modifié relatif aux matériaux et objets utilisés dans les installations fixes de production, de traitement et de distribution des EDCH.

Pour leur mise sur le marché, les matériaux organiques doivent disposer depuis 1999 d'une attestation de conformité sanitaire délivrée par un laboratoire habilité par le ministère de la santé¹⁵², garantissant leur innocuité, sur la base de la vérification de leur formulation et d'essais de migration. Dans ce cadre, le bisphénol A est recherché en routine dans les eaux de migration. Les autres PE ne sont pas spécifiquement recherchés. Cependant, les laboratoires habilités vérifient que les matériaux organiques ne relarguent pas de substances à une concentration supérieure à 1 µg/L (méthode d'analyse semi-quantitative).

Ces réglementations existent depuis longtemps et il n'y pas eu d'évolution de la réglementation MCDE au titre des PE. L'ensemble de la réglementation relative aux MCDE est décrite sur le site du ministère¹⁵³.

La loi n° 2012-1442 relative au BPA vise les denrées alimentaires et les matériaux au sens du règlement n° 1935/2004 du parlement européen et du conseil du 27 octobre 2004 concernant les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires, et non les matériaux et objets utilisés dans les installations fixes de production, de stockage ou de distribution d'EDCH.

Ne sont donc pas visés dans le champ d'application du texte les installations d'eau, notamment revêtues à l'intérieur par des résines époxy fabriquées à partir de BPA.

Certains matériaux et objets peuvent, au contact d'une eau destinée à la consommation humaine (EDCH), être à l'origine de dégradations de ses qualités organoleptiques, physico-chimiques ou microbiologiques et engendrer, de ce fait, un non respect des exigences de qualité fixées par le code de la santé publique (CSP) transposant la directive n° 98/83/CE du 3 novembre 1998 relative à la qualité des EDCH. Ce dispositif est en cours de constitution en liaison avec la Commission Européenne.

Même si cette directive relative à la qualité des EDCH (voir article 10) et le règlement n° 305/2011/CE du 9 mars 2011 relatif aux produits de construction (voir exigence 3 de l'annexe I) définissent des exigences relatives à l'innocuité sanitaire des MCDE, elles ne sont pas suffisamment précises pour permettre un dispositif réglementaire européen harmonisé.

En France, les modalités de vérification de la conformité sanitaire des matériaux et objets organiques (éventuellement renforcés par des fibres) et des accessoires sont décrites dans les textes pris en application des articles R.1321-48 et R.1321-49 du CSP : arrêté du 29 mai

¹⁵² La liste de ces laboratoires est consultable sur le site internet du ministère de la santé à la page suivante: <http://www.sante.gouv.fr/laboratoires-habilites-a-verifier-la-conformite-sanitaire-des-materiaux-et-objets-entrant-en-contact-avec-l-eau-destinee-a-la-consommation-humaine.html>.

¹⁵³ <http://www.sante.gouv.fr/reglementation-nationale-applicable-a-la-mise-sur-le-marche-et-a-l-utilisation-des-materiaux-et-objets-entrant-en-contact-avec-l-eau.html>.

1997 modifié, circulaires DGS/VS4 n° 99/217 du 12 avril 1999, DGS/VS4 n° 2000/232 du 27 avril 2000, DGS/SD7A/2002/571 du 25 novembre 2002 et DGS/SD7A/2006/370 du 21 août 2006.

L'obtention d'une Attestation de Conformité Sanitaire (ACS) pour les matériaux, objets organiques¹⁵⁴ et accessoires¹⁵⁵, d'un Certificat de Conformité aux Listes Positives (CLP) pour les joints de diamètre inférieur à 63 mm, les lubrifiants et adhésifs d'un Certificat d'Aptitude Sanitaire au renfort (CAS) pour les fibres, délivrés par l'un des laboratoires habilités par le ministère en charge de la santé (cf. arrêté du 18 août 2009), constituent des preuves du respect des prescriptions réglementaires.

Par ailleurs, suite à la publication par le ministère chargé de la santé de l'avis au Journal Officiel du 24 février 2012, relatif aux conditions de première mise sur le marché des matériaux et objets constitués à base de ciment entrant au contact d'eau destinée à la consommation humaine, les adjuvants et ajouts organiques utilisés dans les matériaux et objets à base de ciment doivent faire l'objet d'un certificat de conformité aux listes positives (CLP), délivré par un laboratoire habilité.

L'ACS est délivrée sous réserve :

- que les substances entrant dans la fabrication du matériau figurent sur les listes positives de substances autorisées par la réglementation nationale¹⁵⁶,
- que les résultats des essais de migration réalisés sur le matériau soient conformes aux critères d'acceptabilité définis dans la réglementation.

Le certificat de CLP atteste que les substances entrant dans la fabrication des produits concernés figurent sur les listes positives de substances autorisées par la réglementation.

Le CAS est délivré sous réserve :

- que les substances entrant dans la composition de la fibre figurent sur les listes positives de substances autorisées et que celles entrant dans la composition de l'ensimage soient connues du laboratoire habilité,
- que les résultats des essais de migration réalisés sur la fibre ensimée (dans le cas où l'une ou plusieurs des substances constitutives de l'ensimage ne figurent pas sur les

¹⁵⁴ Pour rappel, les matériaux organiques comprennent notamment :

- les plastiques (polychlorure de vinyle (PVC), polychlorure de vinyle surchloré (PVC-C), polyéthylène (PE), polyéthylène réticulé (PER), polypropylène (PP), polybutylène (PB), polytétrafluoroéthylène (PTFE), polyamide (PA), polysulfone (PSU), polyfluorure de vinylidène (PVDF), acrylonitrile butadiène styrène (ABS), polycarbonate (PC), etc.),
- les revêtements (résine époxydique, résine polyuréthane, résine polyurée, résine composite, etc.),
- les caoutchoucs et élastomères (éthylène-propylène (EPDM), butadiène-acrylonitrile (NBR, nitrile butadiene rubber en anglais), etc.).

Les matériaux sont utilisés pour :

- la fabrication de canalisations,
- le revêtement intérieur des réservoirs et canalisations,
- la fabrication des joints et raccords,

- la fabrication de produits assemblés (accessoires).

¹⁵⁵ Assemblage d'au moins 2 matériaux différents.

¹⁵⁶ Les substances autorisées sont : les substances figurant dans le règlement (UE) n°10/2011 ; les substances françaises figurant dans la « 4MS Combined Positive List » ; les aides à la polymérisation figurant dans la Résolution AP (92) 2 sous réserve que les quantités maximales de départ utilisées demeurent inférieures à 5% en masse ; les pigments et colorants figurant dans la circulaire du 2 décembre 1959, sous réserve qu'ils respectent les critères de pureté mentionnés dans le projet d'arrêté notifié à la Commission européenne sous la référence 2004/328/F (voir annexe 2 de l'avis de l'Anses n° 2012-SA-0113 du 5 février 2013).

listes positives de substances autorisées) soient conformes aux critères d'acceptabilité définis dans la réglementation.

Il convient de rappeler :

- qu'une liste des matériaux et objets organiques disposant d'une ACS est consultable sur le site Internet du ministère¹⁵⁷. Ce document comprend également la liste des CLP et CAS délivrés par les laboratoires habilités,
- qu'à partir de janvier 2014 ces listes seront consultables sur les sites internet des deux laboratoires actuellement habilités¹⁵⁸ et seront complétées par la liste des ACS délivrées pour les accessoires ou ensemble d'accessoires.

L'ANSES a recensé, auprès des laboratoires habilités, les matériaux et objets en contact avec l'EDCH (MCDE) contenant du BPA, des phtalates, des composés perfluorés et/ou des composés polybromés. Ces résultats seront détaillés dans la partie EDCH des rapports spécifiques à chaque substance ou famille de substances.

6. PRODUITS DE CONSOMMATION- JOUETS ET ARTICLES DE PUERICULTURE

6.1. JOUETS

La Directive « Jouets » (2009/48/CE) (Directive du conseil du 18 juin 2009 concernant le rapprochement des législations des états membres relatives à la sécurité des jouets - 2009/48/CEE) publiée le 30 juin 2009 est entrée en vigueur en juillet 2009. Elle s'applique aux jouets mis sur le marché depuis le 20 juillet 2011. Elle garantit aux consommateurs que les jouets vendus au sein de l'UE sont conformes aux normes de sécurité les plus strictes, notamment celles sur l'utilisation de substances chimiques. Elle abroge la réglementation précédente (directive 88/378/EEC). Le nouveau texte améliore les règles existantes relatives à la commercialisation des jouets produits ou importés dans l'UE, afin de réduire le nombre d'accidents liés aux jouets et les impacts sanitaires. Elle renforce les contrôles aux frontières et à l'intérieur des Etats membres. Les fabricants, les importateurs et les distributeurs doivent réaliser une évaluation des risques que peuvent représenter les jouets avant de les commercialiser sur le marché européen. La nouvelle directive prévoit également pour les fabricants une période de transition jusqu'au 20 juillet 2013 pour appliquer les dispositions prévues pour les substances chimiques. En France, la directive a été transposée en droit national par le décret n°2010-166 du 22 février 2010 relatif à la sécurité des jouets, suivi d'un arrêté du 24 février 2010 fixant les modalités d'application de ce décret.

Les jouets qui sont eux-mêmes des substances ou des mélanges doivent également se conformer à la réglementation européenne applicable (étiquetage des produits définis par les directives 67/548/CEE et 1999/45/CEE, ainsi que par le règlement (CE) no 1272/2008 dit « CLP »). Par ailleurs, les substances classées comme étant cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR), de catégorie 1A, 1B ou 2 conformément au règlement (CE) no 1272/2008 ne doivent pas être utilisées dans les jouets et elles ne doivent pas entrer dans la composition de jouets ou de parties de jouets micro-structurellement distinctes. Elles

¹⁵⁷ http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_ACS_31-07-2013.pdf.

¹⁵⁸ Il s'agit du laboratoire CARSO à Lyon et du laboratoire Eurofins Expertise Environnementale à Maxeville. La liste de ces laboratoires est consultable sur le site internet du ministère de la santé à la page suivante : <http://www.sante.gouv.fr/laboratoires-habilites-a-verifier-la-conformite-sanitaire-des-materiaux-et-objets-entrant-en-contact-avec-l-eau-destinee-a-la-consommation-humaine.html>

peuvent toutefois être utilisées dans certaines conditions (en particulier, le respect de certaines limites en teneur). Des limites de migration pour certaines substances chimiques présentes dans les jouets sont définies et viennent s'ajouter aux dispositions relatives aux CMR. Les limites de migration s'appliquent aux jouets ou composants de jouets qui sont accessibles aux enfants lorsque les jouets sont utilisés conformément à la destination du jouet ou à l'usage prévisible, en tenant compte du comportement des enfants.

Les « jouets cosmétiques », tels que les produits cosmétiques pour poupées, doivent être conformes aux exigences de composition et d'étiquetage énoncées au règlement 1223/2009 du Parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.

Si le risque lié aux substances chimiques dans les jouets est bien pris en compte, notamment pour les CMR (par exemple certains phtalates), le risque éventuel lié à la présence de substances PE n'est pas spécifiquement décliné. Cependant, les substances chimiques utilisées pour la fabrication des jouets entrent dans le cadre du champ de REACH. Dès lors, toute mesure introduite dans REACH concernant les PE, s'appliquera aux jouets.

6.2. ARTICLES DE PUÉRICULTURE

Concernant la présence de substances chimiques, les articles de puériculture relèvent du Règlement REACH. A ce titre, sont notamment interdits certains phtalates.

Il est important de noter que tous les éléments en matière plastique composant les articles pour l'alimentation liquide (biberons par exemple) sont réglementés par le règlement n°10/2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires.

7. PRODUITS COSMÉTIQUES

Le règlement 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques prévoit qu'une substance peut être retirée ou interdite par une inscription sur l'une des listes de substances (soumises à restriction, autorisées ou interdites) figurant en annexes du règlement. Les autorités françaises saisissent régulièrement la Commission européenne au sujet de substances qui ont été réévaluées par les agences sanitaires.

Plusieurs PE ont déjà été interdits dans les produits cosmétiques au niveau européen ces dernières années (le BPA et 8 phtalates : le DBP, le DEHP, le BBP, le DPP, le DIBP, le DIPP, le DnPP) et d'autres substances suspectées ont été soumises à restriction par la Commission européenne. Par ailleurs, la Commission a prévu de réviser le règlement lorsque des critères d'identification des substances perturbant le système endocrinien convenus seront disponibles.

Les produits cosmétiques englobent les produits d'hygiène buccale et corporelle, les produits de soin et de maquillage. Ils sont utilisés quotidiennement par l'ensemble de la population et ne doivent pas nuire à la santé humaine dans des conditions raisonnablement prévisibles d'emploi.

Le Règlement cosmétique 1223/2009, qui est entré en application le 11 Juillet 2013, en remplacement de la directive cosmétique 76/768/CEE met en avant les règles suivantes :

- La personne responsable garantit, pour chaque produit cosmétique mis sur le marché, la conformité aux obligations établies dans le règlement. Il doit constituer un

rapport sur la sécurité du produit cosmétique, en tenant compte du profil toxicologique des ingrédients contenus dans le produit.

- D'autre part, la réglementation prévoit des listes « négatives » de substances interdites ou de substances d'usage restreint, ainsi que des listes « positives » de substances autorisées (colorants, conservateurs, filtres solaires par exemple). Ces listes sont révisées régulièrement par les instances européennes, en présence des agences d'expertise nationales des Etats membres. Elles sont ensuite rendues opposables dans tous les pays de l'Union européenne, et l'ANSM s'assure de leur application sur le territoire français par les fabricants.

Concernant la problématique de la perturbation endocrinienne, le Règlement cosmétique prévoit au point 4 de l'article 15 que « lorsque des critères convenus par la Communauté ou au niveau international pour l'identification des substances présentant des propriétés perturbant le système endocrinien sont disponibles ou au plus tard le 11 janvier 2015, la Commission révisé le présent règlement en ce qui concerne les substances présentant des propriétés perturbant le système endocrinien. »

8. DISPOSITIFS MÉDICAUX (DM)

La directive européenne 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux a été transposée en France par plusieurs textes, dont un arrêté du 15 mars 2010 qui précise notamment les dispositions concernant les phtalates. Cette directive a introduit une obligation d'étiquetage pour certains dispositifs médicaux qui contiennent des phtalates dont le potentiel cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction est avéré ou supposé pour l'homme afin de mieux les signaler auprès des professionnels de santé. Les dispositifs concernés sont les dispositifs destinés à administrer dans l'organisme et/ou retirer de l'organisme des médicaments, des liquides biologiques ou autres substances ou des dispositifs destinés au transport et au stockage de ces liquides ou substances. De plus, si l'utilisation prévue de ces dispositifs inclut le traitement d'enfants ou le traitement de femmes enceintes ou allaitant, les fabricants ont l'obligation de justifier l'emploi de ces phtalates et de fournir dans la notice des informations sur les risques résiduels, et le cas échéant, sur des mesures de précaution appropriées.

Concernant la mise sur le marché des dispositifs médicaux, sur lesquels l'article 4 de la loi demande de faire un focus particulier, la législation communautaire est en cours de révision.

Le dispositif médical est un produit de santé utilisé notamment à des fins diagnostiques, thérapeutiques, de modification de l'anatomie ou de la physiologie, ou encore de compensation du handicap. Il apporte un bénéfice en termes de santé pour le patient et son évaluation repose sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque du dispositif médical dans sa destination.

Pour rappel, la mise sur le marché d'un dispositif médical est soumise au marquage CE dont l'apposition sur un produit nécessite le respect des exigences essentielles de santé et de sécurité précisées par les directives européennes s'y rapportant, notamment les directives 93/42/CEE (dispositifs médicaux) et 90/385/CEE (dispositifs médicaux implantables actifs) ainsi que le suivi d'une procédure de certification appropriée.

Parmi ces exigences, le fabricant doit démontrer la « biocompatibilité » de son dispositif médical (c'est-à-dire la compatibilité du dispositif avec les tissus ou organes avec lesquels il est appelé à être en contact) par l'intermédiaire de méthodes d'évaluation in vitro et in vivo décrites dans une série de normes européennes. Ces résultats doivent être repris dans l'analyse de risque, propre à chaque dispositif.

Aussi, l'utilisation d'une substance dont la toxicité est connue ou suspectée doit faire l'objet d'une justification tenant compte du risque inhérent à cette substance et du bénéfice apporté pour la prise en charge du patient par les dispositifs susceptibles d'en relarguer ainsi que d'une prise de mesure par le fabricant pour limiter ou éviter son relargage non intentionnel.

L'utilisation de la substance doit rester compatible, en termes de risque résiduel avec les conditions d'utilisation prévues (notamment fréquence, nature et durée de l'exposition) du dispositif médical.

La directive 93/42/CEE prend en compte plus spécifiquement les risques liés aux substances dégagées par le dispositif. Celle-ci exige en effet que le fabricant « porte une attention particulière aux substances carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) conformément à l'annexe I de la directive européenne 67/548/CEE ». De plus, elle définit des exigences particulières pour certains phtalates mais ne cite pas les PE.

Cette directive est en cours de révision dans le cadre d'un projet de règlement dont la proposition par la commission européenne a été rendue publique le 26 septembre 2012 ; celle-ci est actuellement en cours de discussion. Cette proposition prend notamment en compte à ce jour, en plus de celle des substances CMR, la question des PE. Dans le cadre des négociations sur le futur règlement DM, le Parlement européen¹⁵⁹ demande la suppression des substances CMR¹⁶⁰ ou PE dans les DM invasifs ou destinés à entrer en contact avec le corps du patient¹⁶¹. Le Parlement introduit parallèlement la possibilité pour la Commission d'autoriser au cas par cas le recours à ces substances pour une durée limitée (4 ans), en cas d'absence de solutions de substitution satisfaisantes.

9. MÉDICAMENTS

Les principes d'évaluation du risque s'appliquant aux excipients sont similaires à ceux s'appliquant aux substances actives.

Cependant, les excipients entrant dans la formulation des médicaments à usage humain ont un bénéfice indirect pour le patient. Par conséquent, le risque identifié pour un excipient, et en particulier une substance CMR, serait acceptable à condition qu'il n'existe pas de substituant présentant un risque moindre, ou que les effets toxiques mis en évidence chez l'animal n'ont pas de pertinence pour l'homme (spécificité d'espèce, marge de sécurité très importante, etc.), ou que la balance bénéfice/ risque du médicament supplante les risques potentiels.

Au final, l'utilisation d'excipients présentant un profil de toxicité connu peut être autorisée à défaut de solution alternative (par exemple substitution) si le profil de sécurité est acceptable d'un point de vue clinique et dans les conditions d'utilisation, prenant en compte la durée de traitement, la sensibilité de la population cible, et le rapport bénéfice/ risque de l'indication thérapeutique¹⁶².

¹⁵⁹ Vote en séance plénière du Parlement Européen le 22 octobre 2013 sur le rapport de Dagmar ROTH-BERENDT portant sur les DM.

¹⁶⁰ Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique.

¹⁶¹ Ainsi que les DM destinés à (ré)introduire, et/ou prélever un médicament, des fluides corporels ou d'autres substances (dont les gaz) dans le corps, destinés à être (ré) introduits dans le corps (seuil fixé à 0.1% en masse de matière homogène).

¹⁶² European Medicines Agency, CHMP scientific article 5(3) opinion on the potential risks of carcinogens, mutagens and substances toxic to reproduction when these substances are used as excipients of medicinal products for human use EMEA/CHMP/SWP/146166/2007.

Tableau 3 : Produits de consommation

Substances Very High Concern PE	Réglementation REACH et autres réglementations	Dates
Polybromés	<p>La substance n'est pas pré-enregistrée dans REACH.</p> <p>Réglementé par le règlement n° 850/2004 (autorisé sous certaines conditions).</p>	
2,2',4,4'-Tetrabrominated diphenyl ether (2,2',4,4'-tetraBDE)		
Décabrominated diphenyl ether (deca BDE)	<p>Enregistré dans REACH.</p> <p>Réglementé par la Directive européenne RoHS</p> <p>29/11/2012: identification comme SVHC.</p>	30 /11/2012
Bisphénols	<p>La substance est pré-enregistrée dans REACH.</p> <p><u>Autres réglementations :</u></p> <p>1) Réglementé par le règlement (CE) n°1895/2005 concernant la limitation de l'utilisation de certains dérivés époxydiques dans les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires (LMS = 9mg.kg-1) ;</p> <p>2) Réglementé par l'annexe I du Règlement (UE) n°10/2011 : autorisé comme matière plastique destiné au contact avec l'alimentaire.</p>	
Bisphénol A Diglycidyl Ether (BADGE)		
Bisphenol B		

Bisphénol M (4,4'-(1,3-phénylène-bis (1-méthyléthylidène))bis-phénol	Substance pré-enregistrée dans REACH. Enregistrement attendu pour 31/05/2018.	
Bisphénol S	Enregistré dans REACH. <u>Autre réglementation</u> Annexe I du Règlement (UE) n° 10/2011 : autorisé dans les matières plastiques destinés au contact avec l'alimentaire (LMS = 0,05mg.kg-1).	30/11/2010
Phtalates		
Butylbenzylphtalate (BBP)	Enregistré dans REACH. <u>RESTRICTION</u> : annexe XVII du règlement 1907/2006. Il est interdit d'utiliser du BBP comme substance ou dans des mélanges, en concentration supérieure à 0,1% en poids de matière plastifiée, dans les jouets et les articles de puériculture. <u>AUTORISATION</u> : impossibilité de mise sur le marché à partir du 21/02/2015 sans autorisation préalable. Exemption pour les utilisations dans les conditionnements primaires des médicaments couverts par le règlement (EC) n°726/2004, la directive 2001/82/CE et/ou la directive 2001/83/CE Substances dans les articles : notification lorsque plus d'une tonne par an de BBP (à plus de 0,1%w) dans l'ensemble de les articles. <u>Autres réglementations</u> 1) Annexe I du Règlement (UE) n° 10/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires (LMS = 30mg/kg de denrée alimentaire) ; 2) Décret n°2006-1361 : interdit à plus de 0,1% 0,1 % en masse de matière plastifiée dans les jouets ; 3/ Arrêté 9 Novembre 1994 relatif aux matériaux et objets en caoutchouc au contact des denrées, produits et boissons alimentaires : (LMS = 6mg/kg).	30/11/2010
Di-(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP)	Enregistré dans REACH. <u>RESTRICTION</u> : annexe XVII du règlement 1907/2006 du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH). Selon cette annexe, il est interdit d'utiliser du DEHP comme substance ou dans des mélanges, en concentration supérieure à 0,1% en poids de matière plastifiée, dans les jouets et les articles de puériculture. Un dossier de restriction concernant la mise sur le marché d'articles contenant du DEHP pour les environnements intérieurs et avec	30/11/2010

	<p>une exposition directe a été proposée par le Danemark en 2011.</p> <p>AUTORISATION : impossibilité de mise sur le marché à partir du 21/02/2015 sauf autorisation. Exemption pour les utilisations dans les conditionnements primaires des médicaments couverts par le règlement (EC) n°726/2004, la directive 2001/82/CE et/ou la directive 2001/83/CE.</p> <p>Autres réglementations :</p> <p>1) Règlement (UE) n 10/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires. Le DEHP ne doit être employé que comme plastifiant dans des matériaux et objets réutilisables en contact avec des denrées alimentaires non grasses ou comme auxiliaire technologique à des concentrations pouvant aller jusqu'à 0,1% dans le produit final. LMS = 1,5 mg/kg.</p> <p>2) Directive 2009/48/CE. Depuis le 20 juillet 2013, les substances classées CMR ne doivent pas être utilisées dans les jouets et ne doivent pas entrer dans la composition des jouets ou de parties de jouets micro-structurellement distinctes. Quelques dérogations existent ;</p> <p>3) Arrêté du 28 mai 2009 : les produits de construction et de décoration ne peuvent être mis sur le marché s'ils émettent moins de 1µg/m3 de DEHP ;</p> <p>4) Annexe X de la Directive 2000/60/CE ;</p> <p>5) Arrêté du 9 novembre 1994 relatif aux matériaux et objets en caoutchouc au contact des denrées, produits et boissons alimentaires. LMS = 1,5 mg/kg ;</p> <p>6) Règlements (UE) n°528/2013 et (CE) n°1107/2009 Le DEHP n'est pas autorisé dans les produits biocides et phytosanitaires.</p>	
Diisodécyl phtalate (DIDP)	<p>L'enregistrement était envisagé au 30/11/2010 mais cette substance figure dans le tableau ECHA des substances identifiées mais non enregistrées.</p> <p>RESTRICTION : annexe XVII du règlement 1907/2006. Il est interdit d'utiliser du DIDP comme substance ou dans des mélanges, en concentration supérieure à 0,1% en poids de matière plastifiée, dans les jouets et les articles de puériculture.</p> <p>Autres réglementations :</p> <p>1) Annexe I du Règlement (UE) n° 10/2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires- pas de LMS ;</p> <p>2) Arrêté 9 Novembre 1994 : autorisé comme plastifiant (LMS = 3mg/kg) ;</p> <p>3) Décret 2006/1361 (limitation à 0,1%w phtalate dans les jouets).</p>	
Di-n-butylphtalate (DBP)	<p>Enregistré dans REACH.</p> <p>RESTRICTION : Annexe XVII du règlement 1907/2006 du 18 décembre 2006 Selon cette annexe, il est interdit d'utiliser du DINP</p>	30/11/2010

	<p>comme substance ou dans des mélanges, en concentration supérieure à 0,1% en poids de matière plastifiée, dans les jouets et les articles de puériculture. Restriction pour ornemental.</p> <p><u>SVHC</u> : Adoptée comme SVHC depuis 01/10/2008.</p> <p><u>AUTORISATION</u> : Impossibilité de mise sur le marché à partir du 21/08/2013 sans autorisation préalable. Exemption pour les utilisations dans les conditionnements primaires des médicaments couverts par le règlement (EC) n°726 /2004, la directive 2001/82/CE et/ou la directive 2001/83/CE. Substances dans les articles : notification lorsque plus d'une tonne par an de DBD (à plus de 0,1%w) dans l'ensemble de leurs articles.</p> <p><u>Autres réglementations :</u></p> <p>1) Annexe I du règlement (UE) n° 10/2011 de la commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires : autorisé. (LMS = 0,3mg/kg) ;</p> <p>2) Décret 2006/1361 : limitation des phtalates dans les jouets : 1%w max de phtalates dans les jouets.</p>	
diisononyl phtalate = 1,2-Benzènedicarboxylic acid,diisononyl ester (DINP)	<p>Enregistré dans REACH.</p> <p><u>RESTRICTION</u> : Annexe XVII du règlement 1907/2006 du 18 décembre 2006 Selon cette annexe, il est interdit d'utiliser du DINP comme substance ou dans des mélanges, en concentration supérieure à 0,1% en poids de matière plastifiée, dans les jouets et les articles de puériculture.</p> <p><u>Autres réglementations :</u></p> <p>1) Règlement 10/2011(MCDA) : autorisé (pas de LMS) ;</p> <p>2) Décret 2006/1361(limitation phtalate dans les jouets) : Interdiction de mise sur le marché de jouets avec plus de 0,1%w de DINP ;</p>	30/11/2010
Di-n-pentylphtalate (DnPP)	<p>Substance pré-enregistrée. Non enregistrée au 18/11/2013.</p> <p><u>Autres réglementations :</u></p> <p>1) Règlement(UE) n°10/2011 : le DnPP ne figure pas sur ce règlement, il n'est pas autorisé dans les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires ;</p> <p>2) Règlement (UE) n°528/2013 et (CE) n°1107/2009. Le DnPP n'est pas autorisé dans les produits biocides et phytosanitaires.</p>	
Mono-n-butylphtalate	<p>Substance pré-enregistrée. Non enregistré au 1/10/2013</p>	

Dipropylphtalate	<p>Enregistré dans REACH.</p> <p><u>Autres réglementations :</u></p> <p>1) Règlement (UE) n°10/2011 : le dipropylphtalate ne figure pas sur ce règlement, il n'est pas autorisation dans les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires ; 2) Règlements (UE) n°528/2013 et (CE) n°1107/2009 Le dipropylphtalate n'est pas autorisé dans les produits biocides et phytosanitaires.</p>	30/11/2010
Diisobutylphtalate (DIBP)	<p>Enregistré dans REACH.</p> <p><u>AUTORISATION</u> : impossibilité de mise sur le marché à partir du 21/02/2015 sans autorisation préalable.</p> <p><u>RESTRICTION</u> : Un dossier de restriction concernant la mise sur le marché d'articles contenant du DIBP pour les environnements intérieurs et avec une exposition directe a été proposé par le Danemark.</p> <p><u>Autres réglementations :</u></p> <p>1) Règlement (UE) n°10/2011 : le DIBP ne figure pas sur ce règlement, il n'est pas autorisé dans les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires ; 2) Règlements (UE) n°528/2013 et (CE) n°1107/2009 Le DIBP n'est pas autorisé dans les produits biocides et phytosanitaires.</p>	30/11/2010
di-n-hexylphtalate (DnHP)	<p>Le DnHP a été inclus sur la liste candidate en tant que SVHC en décembre 2013.</p> <p><u>Autres réglementations :</u></p> <p>1) Règlement (UE) n°10/2011 : le DnHP ne figure pas sur ce règlement, il n'est pas autorisé dans les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires.</p> <p>2) Règlement (UE) n°528/2013 et (CE) n°1107/2009. Le DnHP n'est pas autorisé dans les produits biocides et phytosanitaires.</p>	
Di-propyl-heptylphthalate (DPHP)	<p>Enregistré dans REACH.</p> <p><u>Autres réglementations :</u> 1) Règlement 10/2011 (MCDA) : Interdit ; 2) Arrêté du 9/11/1994 : Interdit dans les objets en caoutchouc en contact avec denrées alimentaires.</p>	30/11/2010

Composés perfluorés		
Acide perfluorooctane sulfonique (Acide de PFOS)	<p>Substance pré-enregistrée. Non enregistrée au 1/10/2013.</p> <p><u>Autres réglementations :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Annexe I partie A et annexe IV du règlement CE n°850/2004 du parlement européen et du conseil du 29 avril 2004 concernant les polluants organiques persistants et modifiant la directive 79/117/CEE ; 2) Annexe I partie 1 et 2 du règlement (CE) n°689/2008 du 17 juin 2008 concernant les exportations et importations de produits chimiques dangereux dit « règlement PIC » ; 3) Règlement (UE) n°10/2011 : l'acide de PFOS ne figure pas dans le règlement, elle n'est pas autorisée dans les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires ; 4) Directive cadre sur l'eau n°2000/60/CE : la substance fait parti des substances prioritaires listées à l'annexe X. 	
Sulfonate de perfluorooctane d'ammonium (PFOS d'ammonium)	<p>Substance pré-enregistrée. Non enregistrée au 1/10/2013.</p> <p><u>Autres réglementations :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Annexe I partie A et annexe IV du règlement CE n°850/2004 du parlement européen et du conseil du 29 avril 2004 concernant les polluants organiques persistants et modifiant la directive 79/117/CEE ; 2) Annexe I partie 1 et 2 du règlement (CE) n°689/2008 du 17 juin 2008 concernant les exportations et importations de produits chimiques dangereux dit « règlement PIC » ; 3) Règlement (UE) n°10/2011 : l'acide de PFOS ne figure pas dans le règlement, elle n'est pas autorisée dans les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires ; 4) Directive cadre sur l'eau n°2000/60/CE : la substance fait parti des substances prioritaires listées à l'annexe X. 	
Sulfonate de perfluorooctane de potassium (PFOS de potassium)	<p>Substance pré-enregistrée. Non enregistrée au 1/10/2013.</p> <p><u>Autres réglementations :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Annexe I partie A et annexe IV du règlement CE n°850/2004 du parlement européen et du conseil du 29 avril 2004 concernant les polluants organiques persistants et modifiant la directive 79/117/CEE ; 2) Annexe I partie 1 et 2 du règlement (CE) n°689/2008 du 17 juin 2008 concernant les exportations et importations de produits chimiques dangereux dit « règlement PIC » ; 3) Règlement (UE) n°10/2011 : l'acide de PFOS ne figure pas dans le règlement, elle n'est pas autorisée dans les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires ; 4) Directive cadre sur l'eau n°2000/60/CE : la substance fait parti des substances prioritaires listées à l'annexe X. 	

Acide de perfluorooctane (PFOA)	<p>Substance pré-enregistrée. Non enregistrée au 1/10/2013.</p> <p><u>SVHC</u> : Adoptée comme SVHC depuis 20/06/2013.</p> <p><u>RESTRICTION</u> : La substance est inscrite à l'annexe XVII du règlement REACH.</p> <p><u>Autres réglementations :</u></p> <p>Règlement (UE) n°10/2011 : le PFOA ne figure pas dans le règlement, il n'est pas autorisé dans les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires</p>	
---------------------------------	--	--

Tableau 4 : Substances utilisées dans les produits cosmétiques

Substances Very High Concern PE	Réglementation en cours	Dates
DEHP, DBP, BBP, DIBP, DIPP, DnPP	Interdits en Cosmétique (Inscrits à Annexe II du Règlement Cosmétique)	
BPA	Interdit en cosmétique (Inscrit à Annexe II du Règlement cosmétique)	
Muscs xylène et cétone	Utilisés en cosmétique avec certaines restrictions (Inscrits à Annexe III du Règlement cosmétique)	
3-BC (3-benzylidène camphor)	Décision de police sanitaire (DPS) en cosmétique	24/08/2011
4-MBC (4-méthylbenzylidène camphor)	Utilisés en tant que filtres ultra-violets (Inscrits à l'annexe VI du Règlement cosmétique) jusqu'à la concentration de 4%	
Benzophénone-3	Utilisés en tant que filtres ultra-violets (Inscrits à l'annexe VI du Règlement cosmétique) jusqu'à la concentration de 10%	
Octyl méthoxycinnamate (OMC)	Utilisés en tant que filtres ultra-violets (Inscrits à l'annexe VI du Règlement cosmétique) jusqu'à la concentration de 10%.	

Tableau 5 : Substances utilisées dans les dispositifs médicaux

Substances Very High Concern PE	Réglementation en cours	Dates
DEHP, DBP, BBP, DIBP, DIPP, DnPP et autres phtalates CMR 1A ou 1B	Directive 93/42/CE modifiée par la directive 2007/47/CE : exigence d'étiquetage. Utilisation de tubulures comportant du DEHP dans les services de pédiatrie, néonatalogie et de maternités sera interdite à compter du 1 ^{er} juillet 2015.	
BPA	Utilisation des biberons comportant du BPA et répondant à la définition de DM est interdite.	

Lors de la Conférence environnementale de septembre 2012, le Gouvernement s'est engagé à élaborer une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens.

Les ministères de l'écologie et de la santé ont donc animé un groupe de travail réunissant l'ensemble des parties prenantes : élus des Parlements français et européens, organismes publics de recherche, d'expertise et de surveillance, associations de protection de l'environnement et de défense des consommateurs, représentants d'entreprises et organisations professionnelles, ministères concernés. Réuni à six reprises au premier semestre 2013, ce groupe de travail a formulé de nombreuses propositions dans un rapport qui a ensuite fait l'objet d'une consultation internet du public à l'automne 2013, recueillant plus de 1500 contributions.

S'appuyant sur ces travaux le Gouvernement a adopté le 29 avril 2014 une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE).

Cette stratégie fixe comme objectif premier la réduction de l'exposition de la population et de l'environnement aux perturbateurs endocriniens, en mobilisant tous les leviers d'action disponibles : recherche scientifique, valorisation et surveillance, expertise sur les substances, réglementation et substitution des substances, formation et information.

- **Recherche, valorisation, surveillance**

Le gouvernement souhaite inscrire la thématique des perturbateurs endocriniens comme un axe essentiel de la recherche en santé environnementale :

- 2 Le MESR l'inscrira dans la stratégie nationale de la recherche, en particulier dans l'axe « santé – bien être » ;
- 3 Le MEDDE renforcera les échanges interdisciplinaires de la communauté scientifique au sein du Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE). Dès 2013, le MEDDE a lancé un appel à projets de recherche et s'est engagé à soutenir 8 projets, sur 3 ans, pour un montant de 750 k€.
- 4 En 2013, l'ANR a financé 5 projets concernant les perturbateurs endocriniens issus de l'appel à projets de 2012-2013.

Il est de plus nécessaire d'accélérer l'évaluation des substances. Il s'agit pour l'industrie de sécuriser le développement de ses nouveaux produits et procédés, en guidant les innovations vers des solutions dont l'innocuité pourra être évaluée plus tôt et par des méthodes mieux reconnues à l'international. Afin d'accélérer la validation de ces méthodes, le MEDDE a donc lancé une étude de faisabilité et d'intérêt d'une « plateforme public-privé d'évaluation et de validation des méthodes de test des substances », dont les résultats sont attendus à l'été 2014. Si cette étude est concluante, le gouvernement guidera les porteurs publics (dont l'INERIS) et privés pour structurer le dispositif, sa gouvernance et son financement. Cette plateforme vise à renforcer la compétitivité de l'économie française tout en concourant à la transition écologique. Cette action permet également de renforcer la filière française de laboratoires.

Enfin, une attention particulière sera portée aux résultats des enquêtes d'imprégnation des populations (Esteban...), des cohortes de surveillance sanitaire et environnementale (Elfe, Constances, E4N...) et des programmes de surveillance épidémiologique, en articulation fine avec la recherche et l'expertise.

- **Expertise sur les substances**

Le Gouvernement amplifie la démarche d'évaluation des dangers et risques de substances susceptibles d'être PE ou utilisées par des populations sensibles, *via* un programme d'expertise confié à l'Anses et l'ANSM. Dès 2014, le Gouvernement confie à l'Anses l'expertise d'au moins une quinzaine de substances chimiques sur 3 ans. Les travaux de l'ANSM sur les perturbateurs endocriniens seront également accélérés afin d'évaluer chaque année au moins 3 substances suspectées d'être perturbateurs endocriniens sur son champ de compétences et notamment dans les cosmétiques.

- **Réglementation et substitution des perturbateurs endocriniens**

En fonction des conclusions des expertises, les substances concernées devront faire l'objet de mesures réglementaires adaptées, portées en priorité au niveau européen et visant à réduire l'exposition de la population et de l'environnement. La France s'impliquera fortement pour l'adaptation de la réglementation européenne aux spécificités des perturbateurs endocriniens.

La France demande une définition européenne cohérente avec les spécificités toxicologiques et écotoxicologiques des PE, fondée sur les propriétés intrinsèques de danger, sans prise en compte de la « potency », et établissant 3 catégories (« avéré », « présumé », « suspecté ») en fonction du degré de certitude sur ces propriétés. La définition doit être adaptée aux modes d'actions des PE (action à très faible dose, fenêtre d'exposition, etc.).

En complément des mesures réglementaires, la France accompagnera par ses dispositifs de soutien à l'innovation les industriels dans leurs démarches de substitution de substances dangereuses.

- **Formation et information**

Cette stratégie vise à développer l'information et la sensibilisation des professionnels et du grand public à la question des perturbateurs endocriniens, pour permettre à chacun d'orienter ses choix et de limiter son exposition.

Les informations relatives à l'exposition sur le bisphénol A seront précisées, et les moyens d'élargissement des missions des centres de consultation de pathologies professionnelles (CCPP) à la prise en charge des pathologies en relation avec des expositions environnementales seront détaillés.

Les actions nationales engagées par le gouvernement s'articulent principalement autour de deux plans et d'un programme national d'actions :

Le second Plan National Santé Environnement 2 (PNSE 2 - 2009-2013) décline de manière opérationnelle les engagements du Grenelle de l'environnement. L'action 18 de ce PNSE 2, définit la stratégie du gouvernement concernant les réductions de l'exposition de la population aux PE et mentionne notamment la nécessité d'entreprendre une expertise collective par l'INSERM sur la mutagénèse et la reprotoxicité des produits classés CMR 2, de réévaluer les risques des produits cosmétiques pendant la grossesse et chez le jeune enfant, de contribuer au développement et à l'adoption des tests au niveau européen définissant le caractère « PE » d'une substance, et de faire mener par l'INPES une campagne sur les risques potentiels liés à l'utilisation de certaines substances chimiques pendant la grossesse.

Le Plan National Santé Environnement élaboré par le gouvernement dès 2004, a pour objet de fixer les priorités nationales, les objectifs et les actions à 5 ans pour mieux connaître les risques sanitaires liés à l'environnement, les prévenir afin d'améliorer la santé et la qualité de vie de la population française.

L'une des actions prioritaires du premier plan (PNSE 1) 2004-2008 était de renforcer la protection des enfants et des femmes enceintes et pour se faire « Renforcer, notamment en milieu professionnel, la protection des femmes enceintes et la préservation de la fertilité masculine » (action 24).

Le second Plan national santé et environnement (PNSE 2) 2009-2013, plan inscrit dans le code de la santé publique aux articles L.1311-6 et 1311-7, décline de manière opérationnelle les engagements du Grenelle de l'environnement relatifs à la préservation de la santé des populations au regard des facteurs environnementaux. Ces actions sont, entre autres, la réduction de l'exposition des enfants et des femmes enceintes ou en âge de procréer aux substances les plus dangereuses et la gestion des risques liés aux substances reprotoxiques et aux PE. Il vise à prévenir les expositions à fort impact sur la santé vis-à-vis de certaines pathologies, réduire les inégalités de santé issues des inégalités géographiques environnementales, favoriser des comportements favorables à la santé, mieux protéger les populations les plus vulnérables, améliorer la veille et la sécurité sanitaire.

Dans ce contexte, l'action 18 du PNSE 2 définit la stratégie du gouvernement concernant les réductions de l'exposition de la population aux PE :

- Entreprendre une expertise collective de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) sur la mutagénèse et la reprotoxicité des produits classés CMR 2 selon le règlement (CE) n°1272/2008¹⁶³ dit règlement CLP (correspondant à une classification catégorie 3 selon l'ancienne directive 67/548/CEE) dont les effets ne sont pas prouvés chez l'homme ou l'animal, mais pour lesquels une suspicion d'effet CMR existe ;

¹⁶³ Règlement (CE) No 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006. Ce règlement modifie en particulier les règles de codification des niveaux de classification des dangers : les CMR 1 et 2 deviennent 1A et 1B, les CMR 3 deviennent CMR 2.

- Réévaluer les risques des produits cosmétiques pendant la grossesse et chez le jeune enfant ;
- Contribuer au développement et à l'adoption de tests au niveau européen permettant de définir le caractère « PE » d'une substance ;
- Mener une campagne d'information à destination du grand public, des femmes enceintes ou susceptibles de l'être, mais également des professionnels de santé, dont les pédiatres, gynéco-obstétriciens et sages-femmes par l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé). Cette campagne devrait mettre l'accent sur les risques potentiels liés à l'utilisation de certaines substances chimiques, notamment celles identifiées par l'expertise collective de l'INSERM, pendant la grossesse.

Par ailleurs, un groupe de travail spécifique sur les risques émergents a été mis en place au sein du groupe de suivi du PNSE 2. Ce groupe est chargé de suivre la mise en œuvre des actions du PNSE 2 et d'émettre des propositions afin de les développer, en tenant compte notamment des nouvelles connaissances. Il constitue un lieu de dialogue et de concertation pérenne sur les risques émergents. Le groupe de suivi du PNSE a remis un rapport en janvier 2011, dans lequel il formule des propositions, concernant notamment les PE et le programme de biosurveillance de la population. Ces propositions figurent dans l'encadré ci-après.

Le groupe note avec satisfaction que les actions engagées par les pouvoirs publics vont au delà de l'action n°18 du PNSE, qui porte essentiellement sur les produits cosmétiques. Toutefois, le groupe estime qu'il faudrait renforcer les actions consacrées aux perturbateurs endocriniens en 2011.

Le groupe recommande donc :

- De poursuivre la participation française aux groupes de travail internationaux sur le sujet, notamment à l'OCDE, notamment pour définir une liste de substances prioritaires, afin de concentrer les efforts sur les substances les plus préoccupantes ;
- De renforcer la recherche de pathologies associées ;
- De poursuivre les efforts engagés afin d'obtenir une meilleure connaissance des effets des PE par le biais de développement de méthodes d'essai, permettant de définir le caractère "PE" d'une substance ;
- De poursuivre les efforts d'information des parties prenantes afin de faire savoir que les effets des PE ne se limitent pas à la reproduction ;
- De développer la toxicologie prédictive et les nouveaux outils dérivés de la recherche en biologie moléculaire afin de mieux définir les effets ;
- De développer des indicateurs globaux "d'effet cocktail", afin de caractériser l'effet des mélanges de substances ;
- De développer des biomarqueurs d'effet spécifiques des PE ;
- De développer la biosurveillance humaine, qui permet d'introduire un indicateur d'exposition global aux PE ;
- De développer la surveillance environnementale, afin de détecter les perturbations chez certaines espèces dites "sentinelles", qui auraient pu être exposées à des substances ;
- De proposer la création au niveau européen d'une catégorie spécifique aux PE qui compléterait les catégories Cancérigènes, Mutagènes et Reprotoxiques.

Le plan d'action sur la fertilité, mis en place par le ministère en charge de la santé début 2009, vise à améliorer les connaissances scientifiques sur les substances reprotoxiques de catégorie 2 ou les substances à effet PE et à en analyser les facteurs de risques pour les groupes sensibles (femmes enceintes ou en âge de procréer et jeunes enfants) lorsque ces substances se retrouvent dans des produits et articles destinés au grand public.

Dans l'objectif de ce programme et pour répondre en partie à l'action 18 du PNSE 2, l'INSERM a été saisi afin qu'il réalise une expertise collective sur la fertilité. La première mission de l'INSERM a été d'élaborer une liste de substances pouvant avoir des effets sur la fertilité et susceptibles d'être présentes dans des produits grand public. Une liste d'environ 120 substances a été établie, regroupées principalement en 6 familles chimiques : les bisphénols, les phtalates, les retardateurs de flammes polybromés, les perfluorés, les parabènes et les pyréthrinés et pyréthrinoïdes. La deuxième mission était la réalisation de l'expertise collective proprement dite, à savoir de réaliser une revue de la littérature pour améliorer les connaissances scientifiques de ces substances d'intérêt et de décrire leurs différents mécanismes d'action, de déterminer les facteurs de risque chez l'enfant et chez l'adulte en identifiant les périodes les plus sensibles et d'analyser les tests *in vivo* et *in vitro* mis en œuvre pour détecter ces effets.

Parallèlement à cette expertise collective, l'AFSSAPS et l'ANSES ont été saisies pour déterminer dans leur domaine de compétence respectifs, et sur la base de la liste des substances établie par l'INSERM, s'il existe des produits mis à la disposition du grand public et contenant de telles substances afin de quantifier leur utilisation et les niveaux d'expositions qui en résultent.

Après cette détermination des usages, ces agences ont procédé, sur les substances et produits retenus, à une évaluation des expositions réelles et du risque résultant de ces expositions et des données de dangers disponibles pour les populations ciblées (femmes enceintes ou en âge de procréer et jeunes enfants).

Après une étude d'usage, la liste de l'INSERM a été réduite par l'Anses, à une cinquantaine de substances susceptibles de se retrouver dans les produits « grands publics ». Une étude de filière pour ces substances a permis une identification et une hiérarchisation des produits grand public afin que l'ANSES puisse analyser et quantifier les voies d'exposition de la population générale à ces substances.

S'agissant de l'analyse des données relatives aux substances susceptibles d'être utilisées dans les produits cosmétiques, l'AFSSAPS a sélectionné une trentaine de substances qui ont été évaluées ou qui sont en cours d'évaluation.

De son côté l'InVS a été saisi pour évaluer l'évolution temporelle et géographique en France des 3 phénomènes pathologiques liés à la reproduction masculine : qualité du sperme, fréquence des malformations urogénitales (cryptorchidies et hypospadias) et variations du nombre de cas de cancer du testicule, et pour décrire la fertilité des couples de la population générale vivant en France.

Lors du colloque organisé à Paris le 25 novembre 2008 par le ministère de l'écologie sur la « Reproduction et développement de l'enfant », il a été discuté :

- d'une baisse générale de la fertilité masculine,
- d'une augmentation de certaines malformations congénitales et de certains cancers des organes reproducteurs.

De nombreux facteurs sont susceptibles d'agir directement sur la fertilité ou indirectement via les effets sur le développement de l'appareil reproducteur. Parmi ces facteurs, on peut citer le mode de vie, la nutrition, les susceptibilités génétiques. L'exposition à des substances chimiques qui peuvent agir soit par une action directement toxique pour la reproduction, soit par une action hormono-mimétique, constitue un autre type de risque qu'il est important d'explorer.

La réglementation européenne impose déjà une interdiction de mise sur le marché pour le grand public des substances chimiques, en tant que telles ou contenues dans un mélange¹⁶⁴, lorsqu'elles sont classées, selon le règlement CLP, comme reprotoxiques de catégorie 1A ou 1B¹⁶⁵. Cette interdiction ne concerne pas les substances reprotoxiques de catégorie 1A ou 1B incorporées dans les articles¹⁶⁶. En revanche, les substances chimiques classées comme reprotoxiques de catégorie 2¹⁶⁷, ou les substances à effet PE qui ne font actuellement l'objet d'aucun classement harmonisé, peuvent se retrouver dans tous les produits, y compris dans les produits de consommation.

Face aux interrogations de la société sur une possible dangerosité de ces substances chimiques accessibles au grand public, le ministère chargé de la santé a proposé de mettre en place un plan d'action visant à améliorer les connaissances scientifiques et à analyser les facteurs de risque de ces substances pour les groupes sensibles (femmes enceintes ou en âge de procréer, enfants en bas âge) lorsqu'elles se retrouvent dans des produits et articles destinés au grand public¹⁶⁸.

Par ailleurs, ce plan a été limité volontairement dans un premier temps à la problématique « fertilité et développement », bien que l'on sache que les effets des PE ne sont pas limités à cette sphère de la reproduction mais peuvent concerner aussi les cancers hormono-dépendants, certaines pathologies thyroïdiennes et certaines maladies métaboliques comme l'obésité.

Ce plan d'action a été mis en place et suivi par la Direction générale de la santé (DGS).

¹⁶⁴ Mélange : un mélange ou une solution constitué de deux substances ou plus (définition au sens des règlements REACH et CLP).

¹⁶⁵ Substances avérées ou présumées toxiques pour la reproduction humaine Une substance est classée dans la catégorie 1 quand il est avéré qu'elle a des effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité ou le développement des êtres humains ou s'il existe des données provenant d'études animales, éventuellement étayées par d'autres informations, donnant fortement à penser que la substance est capable d'interférer avec la reproduction humaine. Il est possible de faire une distinction supplémentaire, selon que les données ayant servi à la classification de la substance proviennent surtout d'études humaines (toxicité avérée ; catégorie 1A) ou d'études animales (toxicité présumée ; catégorie 1B).

¹⁶⁶ Article : un objet auquel est donné, au cours du processus de fabrication, une forme, une surface ou un dessin particulier qui sont plus déterminants pour sa fonction que sa composition chimique (définition au sens des règlements REACH et CLP).

¹⁶⁷ Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine, pour lesquelles les résultats d'études humaines ou animales ne sont pas suffisamment probants pour justifier une classification dans la catégorie 1.

¹⁶⁸ L'exposition spécifique des travailleurs, qui concerne notamment des hommes et des femmes en âge de procréer n'a pas été prise en compte dans cette première approche. Cependant, au même titre que les autres agents chimiques susceptibles de présenter un danger pour la santé ou la sécurité des travailleurs, les perturbateurs endocriniens relèvent de l'ensemble de la réglementation du code du travail relative à la prévention du risque chimique notamment les dispositions relatives à la prévention des risques liés aux agents chimiques dangereux et, le cas échéant, celles applicables aux agents chimiques dangereux cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) de catégorie 1A ou 1B. Les obligations relatives à la prévention de ces risques qui s'imposent à l'employeur, prévoient par ordre de priorité et sur la base de leur évaluation, leur suppression, la substitution des substances concernées et la réduction du risque au niveau le plus bas possible. Comme pour l'ensemble des risques professionnels, l'employeur est tenu à une obligation de sécurité de résultat vis-à-vis de ses salariés.

1. SUBSTANCES CIBLES DU PLAN

Compte-tenu de l'objectif de cette action limitée aux produits exposant le « grand public », la première démarche a consisté à sélectionner les substances d'intérêt à étudier dans le cadre de ce plan. Il a donc été choisi de sélectionner :

- Les substances classées reprotoxiques de catégorie 2 dans la classification harmonisée européenne (inscrites à l'annexe VI du règlement CLP),
- Les substances suspectées d'être PE. Comme il n'existe pas de classification harmonisée des PE, la sélection s'est faite sur la base de la liste de 428 substances établie à la demande de la Commission européenne en mai 2007 (rapport DHI, Danish Hydraulic Institute), liste scindée en quatre catégories selon les données disponibles et sur laquelle n'ont été retenues que les 269 substances prioritaires de catégories 1 et 2¹⁶⁹.

Cette double approche a été basée sur le constat qu'une substance peut être classée reprotoxique sans que les effets reprotoxiques soient liés à une perturbation endocrinienne et qu'inversement, une substance dite « PE » ne remplit pas toujours les critères entraînant son classement en tant que reprotoxique au titre du règlement CLP. Par ailleurs, la sélection a consisté, à partir de ces deux listes, à ne retenir que les substances susceptibles de se retrouver dans des produits de consommation et donc d'exposer des femmes enceintes ou en âge de procréer ou de jeunes enfants.

Les grands usages retenus dans ce programme sont donc les produits grand public (produits ménagers, produits de bricolage, biocides, articles susceptibles d'émettre des substances), les pesticides phytopharmaceutiques pour jardin amateur et les produits cosmétiques. Les médicaments ne font pas partie du programme de travail car ils sont évalués dans le cadre d'une réglementation particulière imposant une démarche d'évaluation des risques spécifique, basée sur l'évaluation de la balance bénéfique/risque incluant des études cliniques.

2. EXPERTISE COLLECTIVE DE L'INSERM

Dans l'objectif de ce plan et de l'action 18 du PNSE 2, le ministère en charge de la santé a saisi l'INSERM le 21 janvier 2009 afin qu'il réalise une expertise collective sur les dangers¹⁷⁰ des substances chimiques susceptibles d'avoir un effet sur la fertilité et en particulier de réaliser les actions suivantes :

- établir une liste des substances reprotoxiques de catégorie 2 sur la base de la classification harmonisée européenne et des PE sur la base de l'ensemble des listes existantes et qui sont susceptibles d'être présentes dans des produits grand public,
- améliorer les connaissances scientifiques de ces substances d'intérêt et décrire leurs différents mécanismes d'action,

¹⁶⁹ PE de catégorie 1 : Au moins une étude *in vivo* fournissant des preuves claires de la perturbation endocrinienne dans un organisme intact - PE de catégorie 2 : Les données *in vitro* indiquent un risque potentiel de perturbation endocrinienne dans l'organisme intact.

¹⁷⁰ On définit le « danger » comme la propriété intrinsèque d'un agent chimique susceptible de provoquer un effet nocif et le « risque » comme la probabilité que le potentiel de nuisance soit atteint dans certaines conditions d'utilisation et/ou d'exposition : RISQUE = DANGER x EXPOSITION. On confond souvent le danger d'une substance chimique avec son risque sur la santé qu'il peut potentiellement causer dans certaines conditions d'exposition ou d'utilisation.

- déterminer les facteurs de risque chez l'enfant et chez l'adulte en identifiant les périodes les plus sensibles,
- analyser les tests *in vivo* et *in vitro* mis en œuvre pour détecter ces effets.

L'INSERM était chargé par ailleurs de proposer en bilan de cette expertise :

- des pistes de réflexion et de recommandations d'actions aux pouvoirs publics et aux différents acteurs concernés,
- des axes de recherche à privilégier, tant au niveau des substances elles-mêmes (par exemple études de mélanges de plusieurs substances reprotoxiques à des doses inférieures au seuil de toxicité, études des substances suspectées d'être des PE, études complémentaires pour les CMR de catégorie 2, ...), qu'au niveau des nouvelles méthodes qui pourraient être mises au point (par exemple utilisation *in vitro* des cellules cibles spécifiques ou de cellules embryonnaires, recherche de marqueurs d'exposition, études *in silico*, toxicogénomique,...).

3. SAISINE DES AGENCES SANITAIRES ET INSTANCES D'EXPERTISE

En parallèle à l'expertise collective réalisée par l'INSERM, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et l'Agence nationale sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail (ANSES) ont été saisies par la ministre chargée de la santé respectivement le 21 janvier 2009 et le 4 juin 2009 pour déterminer, dans leur domaine de compétences, et sur la base de la liste des substances établie par l'INSERM, s'il existe aujourd'hui des produits mis à la disposition du grand public et contenant de telles substances afin de quantifier leurs utilisations et les niveaux d'expositions qui en résultent. Après cette détermination des usages, elles devront procéder, sur les substances et produits retenus, à une évaluation des expositions réelles et du risque résultant de ces expositions et des données de dangers disponibles pour les populations ciblées (femmes enceintes ou en âge de procréer et jeunes enfants).

Il leur appartiendra également, le cas échéant de proposer des mesures de réduction des risques après avoir évalué les solutions de substitution existantes.

L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a été saisi le 21 janvier 2009 sur l'évolution temporelle et géographique en France des 3 phénomènes liés à la reproduction masculine. Pour cela l'institut a été chargé de :

- Faire la synthèse de l'évolution de la qualité du sperme de 1992 à 2007,
- Evaluer l'évolution de la fréquence des malformations urogénitales (cryptorchidies et hypospadias) entre 1998 et 2008,
- Fournir des données sur l'incidence des cancers du testicule pour les années 1998-2008.

L'institut a par ailleurs été chargé de réfléchir à la mise en place de l'Observatoire de la Fertilité en France et pour cela :

- Faire une description de la fertilité des couples de la population générale vivant en France métropolitaine (fréquence de l'infécondité involontaire) dans la période présente, dans le cadre de l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France,
- Proposer une méthodologie validée permettant de surveiller la fertilité des couples de la population générale française,

- Etudier le recours au traitement de l'infertilité, témoin des problèmes individuels et sociaux posés et élaborer un protocole d'enquête.

Par ailleurs, l'InVS a inclus dans son programme de biosurveillance humaine un certain nombre de substances sélectionnées par l'INSERM (phtalates, polybromés, bisphénol A, perfluorés, pyréthriinoïdes,...).

Enfin, pour faire suite à l'expertise collective de l'INSERM et aux évaluations des risques des différentes agences sur les produits de consommation grand public, la ministre en charge de la santé souhaitait que soit étudiée la possibilité que les produits d'usage courant (produits ménagers, produits cosmétiques...) qui contiennent ces substances fassent l'objet d'un étiquetage spécifique afin que les femmes enceintes puissent faire des choix éclairés.

Afin de répondre à cette préoccupation, l'INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) a été saisi le 21 janvier 2009 et a été chargé :

- d'élaborer un pictogramme adapté à l'information des femmes enceintes sur l'usage des produits, de faire une évaluation qualitative de la compréhension et de l'acceptabilité de ce pictogramme et une étude quantitative pour valider les résultats,
- de développer un plan de communication pour faire connaître ce pictogramme auprès des femmes enceintes ou en âge de procréer,
- de mettre en œuvre auprès du grand public des recommandations d'utilisation des produits chimiques et auprès des professionnels de santé un outil d'information en éducation à la santé comportant un volet sur les risques chimiques.

ANNEXE V DONNEES DE CONSOMMATION ALIMENTAIRE

L'ANSES dispose des consommations alimentaires individuelles issues des études suivantes pour les populations ci-dessus :

1. POPULATION GENERALE (ENFANTS ET ADOLESCENTS DE PLUS DE 3 ANS ET ADULTES)

INCA2 (Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2) menée entre 2005 et 2007 sur 3362 individus. Le recueil des consommations a été effectué grâce à un carnet de consommation pendant 7 jours consécutifs.

2. FORTS CONSOMMATEURS DE PRODUITS DE LA PECHE

- **CALIPSO** (Etude des consommations alimentaires de produits de la mer et imprégnation aux éléments traces, polluants et oméga 3) menée en 2004 sur 1011 individus adultes recrutés sur 4 sites côtiers en France Métropolitaine consommant des produits de la mer au moins 2 fois par semaine (fréquence correspondant à la médiane de consommation de produits de la mer dans l'étude INCA1).
- **ICAR-PCB** (Etude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles des consommateurs de poissons d'eau douce) menée en 2009. Cette étude a inclus 606 individus adultes dans des foyers de pêcheurs adhérents d'une des associations agréées de pêche et de protection des milieux aquatiques sur 6 sites d'étude répartis sur 18 départements, chaque site correspondant à une portion de cours d'eau (Seine, Somme, Rhône, Rhin, Garonne, Loire ou leurs affluents).

3. FEMMES ENCEINTES ET ENFANTS EN BAS AGE

- **CONTREPERF** (programme ANR) menée entre 2010 et 2013 sur 107 femmes enceintes admises au CHU de Toulouse pour une césarienne programmée.
- **EDEN** (Etude des déterminants pré et postnatals du développement de la santé de l'enfant) menée entre 2003 et 2006 sur 2002 femmes enceintes âgées entre 18 et 45 ans dans les CHU de Nancy et de Poitiers.
- **BEBE-SFAE** mené en 2005. Cette étude a inclus 706 enfants, non nourris au sein, âgés de 0 à 3 ans Cette étude a été réalisée par le TNS-Sofres-CHU Dijon pour le Syndicat Français des Aliments de l'Enfance. Le recueil des consommations a été effectué grâce à un carnet de consommations pendant 3 jours consécutifs.

Une enquête de filières commanditée par l'ANSES a permis de recenser les principaux usages des substances PE ou classées R2¹⁷¹.

L'identification des produits de consommation a été complétée par l'extraction de bases de données :

- la base nationale des produits et composition (BNPC) a été consultée entre mai et juillet 2013. Elle liste les mélanges chimiques pour lesquels une déclaration a été faite auprès des Centres Anti-Poison entre 2000 et 2010. Elle a permis de faire émerger les mélanges et/ou articles suivants pour la population générale et pour la population professionnelle.
- la base de données Sepia de l'INRS a été consultée en août 2010. Elle concerne les mélanges chimiques mis sur le marché français. Elle est alimentée par les déclarations obligatoires des mélanges classés très toxiques, toxiques, corrosifs ou biocides, par les informations fournies suite à une demande de l'INRS, et dans une moindre mesure, par des renseignements envoyés spontanément par les industriels.

Les résultats de ces enquêtes ont permis d'identifier les produits de consommation pouvant contenir les substances PE/R3 d'intérêt et de renseigner, lorsque cela était possible la concentration de ces substances dans les produits concernés.

Sur la base de ces travaux, différents scénarios d'exposition relatifs aux consommateurs ont pu être élaborés et les risques consécutifs à ces expositions ont été évalués par l'ANSES pour les produits contenant du n-hexane, du toluène, du quaternium 15, du MTBE et de l'OPP. Les résultats de ces travaux seront publiés par l'ANSES en 2014.

Les enquêtes de filières ont permis d'identifier également les produits de consommation pouvant contenir les substances préoccupantes suivantes :

- 4-nitrophénol, 4-nonylphénol, chloroacétamide, 4-tert-butylphénol, 4-tert-octylphénol, chlorocrésol et seront détaillés dans le rapport d'expertise qui sera adressé aux ministères de tutelles.

Les enquêtes de filières ont permis d'identifier également les produits de consommation pouvant contenir les substances appartenant aux familles suivantes :

- Phtalates : les travaux relatifs aux filières du DINP, du BBP, du DEHP, du DIDP, du DBP, du Di-n-pentylphtalate, du mono-n-butylphtalate, du dipropylphtalate, du DIBP, du di-n-hexylphtalate, du DPHP sont détaillés dans le rapport intermédiaire qui sera adressé aux ministères de tutelles en 2014.
- Perfluorés : Les travaux relatifs aux filières de l'acide perfluorooctane sulfonique, du sulfonate de perfluorooctane d'ammonium, du sulfonate de perfluorooctane de potassium et de l'acide perfluorooctanoïque sont détaillés dans le rapport intermédiaire qui sera adressé aux ministères de tutelles en 2014.

¹⁷¹ Selon la directive 67/548/CEE.

- Polybromés : les travaux relatifs aux filières du décabromodiphenyl ether et du 2,2,4,4' tetrabromodiphenylether sont détaillés dans un rapport intermédiaire qui sera adressé aux ministères de tutelles en 2014.
- Bisphénols : actuellement, seuls les résultats de l'enquête de filières concernant le BPA et autres bispénols ont été publiés par l'ANSES, respectivement en septembre 2011 et en mars 2013. Concernant les usages des bisphénols autres que le BPA, parmi les 7 composés analysés, 3 sont des substituts potentiels du BPA. Il s'agit du BPS, du BPF et du BPAP. D'après le rapport d'étude sur les alternatives au BPA réalisé par l'ANSES, ces 3 molécules sont utilisées comme substituts au BPA en tant que révélateur dans les papiers thermiques. Le BPS sert de monomère de départ pour la synthèse du polyéthersulfone (PES), qui est notamment utilisé pour la fabrication de biberons et de vaisselle pour enfants. Les autres composés (BPB, BPM, BPAF et BADGE) n'ont pas été identifiés dans ce rapport comme substituts du BPA. Les informations recueillies jusqu'à présent tendent à montrer que le BPB, BPM et le BPAF sont utilisés pour la synthèse de polymères. Le BADGE, quant à lui, est utilisé pour la synthèse de certaines résines époxydes pouvant être utilisées dans le revêtement intérieur de contenants alimentaires.

Ont été recensées dans la littérature récente les rapports d'études suivants publiés par des organismes nationaux et concernant l'exposition à des substances PE ou suspectés de l'être dans des produits de consommation:

1. BFR, 2011: DPHP DETECTED IN TOYS: BFR ASSESSING THE RISK OF THE SOFTENER (BFR OPINION NO. 004/2012 OF 28 JUNE 2011)

Le DPHP n'a pas été interdit dans la réglementation REACH, c'est pourquoi il est de plus en plus utilisé par les industriels du plastique. Le BfR a mesuré les concentrations de DPHP dans 4 jouets. Les concentrations s'échelonnaient entre 10,1 et 18,2 % (massique). Les enfants peuvent ingérer le DPHP par la peau et par voie orale. La DJA est évaluée à 135 µg.kg-1.j-1.

2. DANISH EPA (2012): SURVEY AND HEALTH ASSESSMENT OF EXPOSURE OF 2 YEARS OLD TO CHEMICAL SUBSTANCES IN CONSUMER PRODUCTS

Cette étude a consisté à évaluer les risques pour les enfants de moins de 2 ans exposés à des substances chimiques *via* les produits de consommation, mais aussi la nourriture et les poussières.

Les substances chimiques recherchées sont :

- Des substances considérées par les auteurs comme des anti-androgènes :
 - DEHP (di-ethyl-hexyl-phthalate)
 - DINP (di-iso-nonyl-phthalate)
 - DBP (di-butyl-phthalate)
 - DIBP (di-iso-butyl-phthalate)
 - BBP (butyl-benzyl-phthalate)
 - Prochloraz
 - Tebuconazole
 - Linuron
 - Vinclozolin
 - Procymidone
 - PCBs
 - Dioxins
 - DDTs/DDDs (dichloro-diphenyl-trichlorethane/dichloro-diphenyldichloroethene).
- Des substances considérées par les auteurs comme des oestrogènes-like:
 - Propylparaben
 - Butylparaben
 - Isobutylparaben
 - Bisphenol A

Les substances chimiques ont été recherchées dans certains vêtements, chaussures, tétines... Les emballages de savon en forme de figure/animaux et contenant en PVC de savon pour enfant, ainsi que peluches destinées à être chauffées au micro-onde sont considérés dans ce rapport comme des jouets. Les contenant de savons ne sont pas réellement des jouets, mais ils sont utilisés par les enfants comme des jouets de bain. Or, autant les savons sont couverts par la directive cosmétique, leur contenant n'est pas réglementé alors qu'ils contiennent des phtalates. Il existerait donc un vide juridique à ce sujet.

3. DANISH EPA : EXPOSURE OF PREGNANT CONSUMERS TO SUSPECTED ENDOCRINE DISRUPTORS (AVRIL 2012)

Dans ce rapport, le Danish EPA s'est intéressé à l'exposition et aux risques pour la santé des femmes enceintes susceptibles d'être exposées à différentes substances suspectées PE. L'étude s'est intéressée à 36 substances, sélectionnées sur la base des critères suivants :

- Les substances appartiennent aux groupes 1 et 2a selon les critères d'identification des PE élaborés par le Danish Center for Endocrine Disruptors (CEHOS) pour le Danish EPA (Danish EPA 2011) ;
- L'effet de perturbation endocrinienne est associé à un mode d'action lié à une perturbation de l'activité hormonale anti-androgénique, oestrogénique ou thyroïdienne ;
- Il existe un niveau de connaissance suffisant d'après les études animales pour dériver des doses sans effet toxique pour l'homme (en ciblant spécifiquement les effets endocriniens) ;
- Les substances devraient être présentes dans des produits couramment utilisés par les femmes enceintes ;
- Les substances devraient contribuer à une exposition importante ;
- Les substances sont susceptibles de se retrouver dans plusieurs produits de consommation.

Tableau 6 : Substances investiguées par le Danish EPA (juillet 2011 à mars 2012)

Source : Danish EPA (2012)

The Selected substances are:

Substance name (CAS No.)	Antiandro- genic	Estrogenic	thyroid disrupting
Phthalates			
DEHP (di-ethyl-hexyl-phthalate) (117-81-7)	X		X
DiNP (di-iso-nonyl-phthalate) (28553-12-0)	X		
DBP (di-butyl-phthalate) (84-74-2)	X		
DiBP (di-iso-butyl-phthalate) (84-69-5)	X		
BBP (butyl-benzyl-phthalate) (85-68-7)	X		
DPP (dipentyl phthalate) (131-18-0)	X		
DnHP (di-n-hexyl phthalate) (84-75-3)	X		X
DnOP (Di-n-octyl phthalate) (117-84-0)	X		X
Other environmentally hazardous chemical substances			
Dioxin and dioxin-like PCBs	X		X
Bisphenol A (80-05-7)		X	
Nonylphenol (25154-52-3)		X	
TBBPA (Tetrabromobisphenol A) (79-94-7)		X	X
Perfluorooctanoate (PFOA) (335-67-1)	X		X
Perfluorooctane sulfonate (PFOS) (1763-23-1)	X		X
Octamethylcyclotetrasiloxane (D4) (556-67-2)		X	
Substances in cosmetic products			
Propylparaben (94-13-3)		X	
Butylparaben (94-26-8)		X	
Isobutylparaben (4247-02-3)		X	
Octyl methoxycinnamate, 2-ethylhexyl-4-methoxycinnamate (OMC) (5466-77-3)		X	X
3-Benzylidene camphor (3-BC) (15087-24-8)		X	
4-Methylbenzylidene camphor (4-MBC) (36861-47-9)		X	
Benzophenone 3 (BC-3) (131-57-7)		X	
Triclosan (3380-34-5)		X	X
Resorcinol (108-46-3)			X
Pesticides			
Chlorpyrifos (2921-88-2)	X		X
Dithiocarbamates:	X		X
- Mancozeb (8018-01-7)			
- Maneb (12427-38-2)			
- Propineb (12071-83-9)			
Imazalil (35554-44-0)	X		
Iprodione (36734-19-7)	X		
Pirimiphos-methyl (29232-93-7)	X		
Procymidon(32809-16-8)	X		
Propamocarb (24579-73-5)		X	
Tebuconazole (107534-96-3)	X		
Triabendazole (148-79-8)	X		X

ANNEXE VIII LISTE DES PROJETS SOUTENUS DANS LE CADRE DU PROGRAMME NATIONAL DE RECHERCHE SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (PNRPE)

www.pnrpe.fr

1. PROJETS REALISES SUITE A L'APPEL A PROPOSITION DE RECHERCHE 2005 (COLLOQUE RENNES 2008)

Intitulé des projets	Coordinateur
Fipronil et retardeurs de flamme polybromés : exposition et altération des fonctions thyroïdienne et corticosurrénalienne	INRA, Toulouse
Développement d'un test physiologique « in vitro » rapide sur embryons amphibiens pour mesurer les effets de perturbations thyroïdiennes	MNHN, Paris
Evaluation des effets endocrines des oestrogènes mimétiques et des composés à activité dioxine sur l'expression de gènes cibles et impacts fonctionnels sur la reproduction chez le poisson	INERIS, Verneuil en Halatte
Expositions gestationnelles et postnatales à la génistéine et à la vinclozoline, seules et en association, à des doses compatibles avec l'exposition alimentaire humaine chez le rongeur : effets à différents stades du développement, identification des mécanismes d'action au niveau de plusieurs tissus et organes cibles, devenir des substances dans l'organisme	INSERM, Paris
Identification de biomarqueurs protéiques de la perturbation endocrinienne, aux différents stades du développement du poisson Médaka- Mise au point d'un test de criblage corrélé aux essais réglementaires en voie de développement	INSERM, Rennes
Impact des expositions au chlordécone sur le développement intra-utérin et postnatal	INSERM, Rennes
Evaluation de l'impact des perturbateurs endocriniens sur les milieux aquatiques	INERIS, Verneuil en Halatte

2. PROJETS TERMINES POUR LA PLUPART DANS LE CADRE DE L'APPEL A PROPOSITION DE RECHERCHE 2008 (COLLOQUE PARIS 2012)

Intitulé des projets	Coordinateur
Caractérisation des voies de signalisation impliquées dans les effets estrogéniques/anti-estrogéniques des hydrocarbures aromatiques	INSERM - Université de Rennes1
Savoirs, expertise, régulation : comment les « perturbateurs endocriniens » sont-ils devenus des objets de gouvernement ? Une comparaison France – Etats-Unis	INSERM, Villejuif
Perturbateurs endocriniens et augmentation du risque de Diabète de l'enfant. Analyse à l'échelle du territoire national.	Hôpital St-Antoine
Modulateurs environnementaux de l'activité de l'hétérodimère RXR-PPAR gamma. Etude de leur mécanisme d'action en lien avec les effets endocrines, de leur métabolisme et de leur présence dans des matrices environnementales et alimentaires.	INSERM, Montpellier
Exposition continue à des mélanges de Perturbateurs Endocriniens à doses environnementales : Impact sur la Reproduction, le Développement et le Comportement Alimentaire	INRA, Dijon
Réponses individuelles et populationnelles des abeilles aux perturbateurs endocriniens xénobiotiques	CTIS, Rillieux la Pape
La vitellogénine comme biomarqueur d'exposition et d'effet aux perturbateurs endocriniens chez <i>Gammarus fossarum</i> et <i>Eurytemora affinis</i> : développement et application in situ.	Cemagref, Lyon

Détection et évaluation des effets endocrines de composés médicamenteux anti-inflammatoires sur les récepteurs aux corticostéroïdes chez le medaka.	INRA, Rennes
Contamination de l'air ambiant par les perturbateurs endocriniens en Ile-de-France et caractérisation d'effets toxiques associés	Université Pierre et Marie Curie, Paris
Les interactions Perturbateurs EndoCriniens-MICroorganismes et Matières OrGaniques, moteurs de l'écodynamique et de l'impact des polluants au sein d'écosystèmes épuratoires – PecMicMog	INRA, Narbonne
approches cellulaire, moléculaire et expérimentale de l'effet des polychlorobiphényles sur la biologie de l'adipocyte et de la plaquette : implications dans l'obésité, le diabète et la thrombose	INSERM, Marseille
Développement d'outils analytiques et biologiques pour l'étude de l'exposition, des effets et du devenir de perturbateurs endocriniens dans le milieu aquatique (eau, sédiment, organisme)	CNRS, Lyon
Modèles Intégrés pour déceler la perturbation thyroïdienne à faibles doses.	MNHN, Paris
Distilbène® : quelles leçons sociologiques ?, Une expérience médicale et sociale des perturbateurs endocriniens	INRA, Ivry/Seine
Effets à long terme de la mycotoxine zearalenone sur le développement pathologique de tissus homo-dépendants : testicule, prostate, glande mammaire	INSERM, Nice

3. PROJETS EN COURS DANS LE CADRE DE L'APPEL A PROPOSITION DE RECHERCHE 2010

Intitulé des projets	Coordinateur
Les miRNAs comme biomarqueurs dans un modèle d'hypospermatogénèse induite par une exposition à des perturbateurs endocriniens environnementaux. (NUREMIR)	INSERM Montpellier
Modèle intégré de la perturbation endocrinienne chez le poisson zèbre à différents niveaux biologiques (MOZAIC)	INERIS
Bénéfices sanitaires et économiques des Actions de Réduction d'Expositions aux Perturbateurs Endocriniens (BAREPE)	VNC
Effet d'un mélange de perturbateurs endocriniens sur le poisson zèbre (MIXEZ)	INERIS
METAPOP	Université Paris Descartes INSERM
Développement d'une boîte à outils pour l'analyse de l'incertitude et de la qualité de la connaissance, dans les évaluations des risques des perturbateurs endocriniens : application à l'étude de cas du Bisphénol-A	ISCC (Institut des Sciences de la Communication du CNRS)
ECOS -Habitat- Expositions cumulées aux composés organiques semi-volatils dans l'habitat: contamination des logements en substances perturbatrices endocriniennes. (ECOS)	EHESP LERES
Impact des Perturbateurs Endocriniens sur les profils de méthylation de l'ADN dans la lignée germinale. (METHYL – ED)	CNRS, Strasbourg
Obesity-linked metabolic disturbances in mice exposed to low doses of bisphenol A or its substitute bisphenol S : multi-organs study - Role of the nuclear receptor ERRa. (MELBA Metabolic Effect of Low-dose of Bisphenol A)	Université de Bourgogne DERTTECH PACKTOX INSERM

4. PROJETS EN COURS DE LANCEMENT SUITE A L'APPEL A PROPOSITION DE RECHERCHE 2013

Intitulé des projets	Coordinateur
X-SLIMS, Criblage de perturbateurs endocriniens des récepteurs nucléaires des oxystéroïdes LXR	Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand
ADIPOTOX, Interaction des substituts du bisphénol A avec la physiologie des adipocytes humains	CNRS Lille
GONABIS, Effets du Bisphénol A et de ses substituts sur le développement des gonades	INSERM, Université Paris-Diderot
BPADIA : Etude de la relation entre l'exposition au bisphénol A et le risque de développer un diabète de type 2 ou une obésité dans la cohorte prospective D.E.S.I.R.	INSERM Paris
BPA / BPA substitutes effects in the human fetal testis and the species-specific issue	INSERM Nantes
THYDIS : Thyroid disrupting mixtures and embryonic neurodevelopment – Mélanges de perturbateurs thyroïdiens : effets sur le développement neuronal embryonnaire	CNRS Paris
MULTIPEST, Caractérisation des multi-expositions environnementales aux pesticides chez la femme enceinte	EHESP Rennes, INRA Toulouse
PLAYLYST : Properties and ligand affinity of endocrine disruptorbinding receptors in <i>Lymnaea stagnalis</i> (Mollusc, Gastropod) ^o	INRA Rennes, INSERM Paris