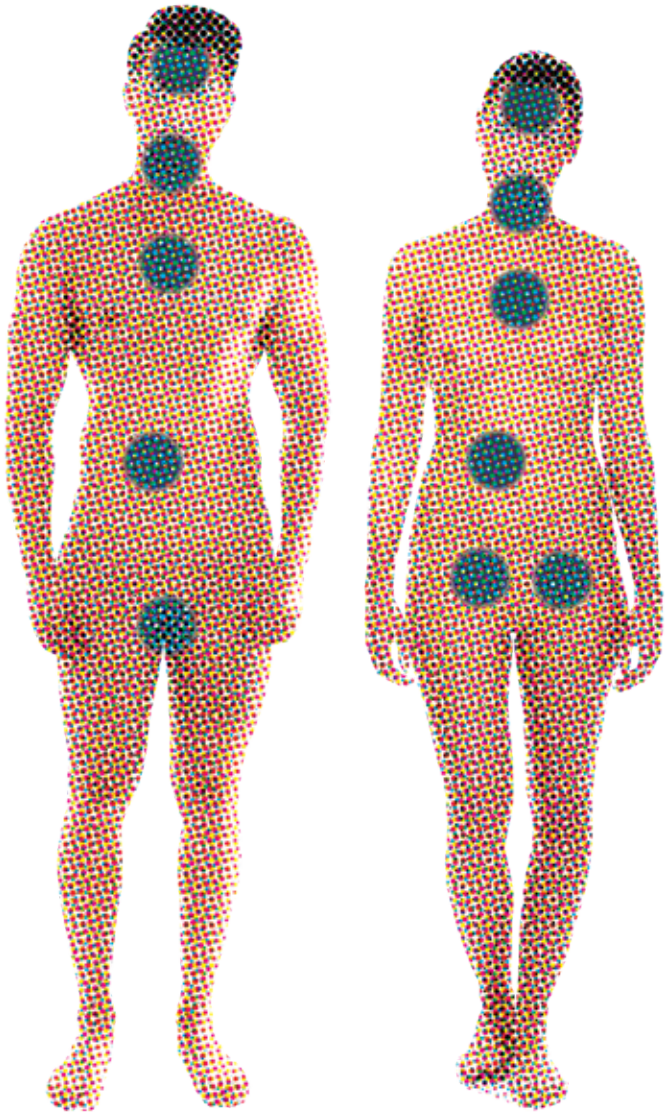
Les perturbateurs endocriniens

Le concept de perturbation endocrinienne est récent. C'est en 1991, par la déclaration de Wingspread, que des scientifiques ont exprimé pour la première fois leurs préoccupations concernant les conséquences de l'exposition de l'homme et de l'environnement à des substances chimiques pouvant interagir avec le système endocrinien. Ces substances sont désignées sous le terme de « perturbateurs endocriniens ». La définition communément admise est celle de l'Organisation mondiale de la santé, proposée en 2002, mise à jour en 2012 : « *Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances qui altère les fonctions du système endocrinien et, de ce fait, induit des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou de (sous-) populations.* »

Les perturbateurs endocriniens (PE) se retrouvent dans de nombreux objets et produits de la vie courante (produits ménagers, détergents, produits de traitement des cultures, cosmétiques, produits alimentaires, etc.). Ils sont également présents dans l'environnement du fait d'une contamination des différents milieux (eaux, sédiments, sols, air, etc.). L'étude de biosurveillance de la population française a montré une imprégnation, notamment des enfants, par certains de ces PE comme les phtalates ou les bisphénols. De nombreuses études décrivent un lien probable entre l'exposition à certains de ces PE et les troubles de la fertilité et de la reproduction (baisse de la qualité du sperme, augmentation de la fréquence d'anomalies du développement des organes ou de la fonction de reproduction, abaissement de l'âge de la puberté, cancers hormono-dépendants comme les cancers du sein ou les cancers de la prostate). Des atteintes neurologiques comme l'autisme, la baisse de quotient intellectuel ou des troubles métaboliques comme le diabète ou l'obésité sont également suspectés d'être associés à une exposition aux perturbateurs endocriniens. La période des « 1 000 jours », qui s'étend du développement prénatal à la petite enfance, et la période pubertaire sont particulièrement critiques et doivent faire l'objet d'une attention prioritaire car plusieurs systèmes périphériques ou centraux (système reproducteur, axe hypothalamo-hypophysaire…) achèvent leur maturation pendant cette période sous l'influence des hormones stéroïdiennes sexuelles. Les professionnels de santé ainsi que les autorités réglementaires nationales et internationales sont de plus en plus mobilisés sur cette question. La France a été particulièrement active avec la publication de deux stratégies nationales sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 1 et 2), qui visent à mieux connaître et réglementer les PE afin de diminuer l'exposition de la population. Cependant des incertitudes subsistent et les PE font toujours l'objet de controverses.

L'objet de ce dossier est d'apporter un éclairage objectif sur ce sujet complexe du point de vue de la recherche, de la clinique, des développements réglementaires et de la prise en compte par les collectivités.



Dossier coordonné par
Philippe Glorennec
Ingénieur Insa en physique, ingénieur en génie sanitaire, professeur à l'EHESP, Inserm, UMR 1085, Irset
Francelyne Marano
Professeur émérite de biologie cellulaire et toxicologie à l'université de Paris, présidente de la Commission spécialisée sur les risques environnementaux, HCSP

Les perturbateurs endocriniens : définitions, sources et enjeux

Il a été récemment découvert que de très nombreux produits chimiques altèrent la santé animale et humaine en interagissant avec le système endocrinien. Ces perturbateurs semblent avoir des effets surtout chez le fœtus et le jeune enfant.

Les perturbateurs endocriniens : des toxiques spécifiques

René Habert
Professeur émérite, université de Paris

L'expression « perturbateur endocrinien » désigne un concept hautement spécialisé. Formulé il y a une trentaine d'années, ce concept a rapidement irrigué de très nombreux secteurs, non seulement dans le domaine des sciences et de la médecine, mais aussi dans celui de l'environnement, de l'économie et de la politique et, aujourd'hui, l'expression « perturbateur endocrinien » est passée dans le langage du grand public [41].

Dans cet article, nous nous attacherons d'abord à l'histoire de l'élaboration de ce concept. Puis, nous verrons comment cette notion a progressé et comment elle a bouleversé la toxicologie classique. Enfin nous conclurons sur quelques conseils pratiques et sur les errements de la toxicologie réglementaire.

Comment la notion de perturbateur endocrinien a-t-elle émergé ?

La notion de perturbateur endocrinien a été conceptualisée en 1991 par vingt et un scientifiques qui se sont réunis à Wingspread (Wisconsin, États-Unis) à l'initiative de Théo Colborn, une scientifique étasunienne[1]. En croisant des données issues de divers domaines du monde scientifique et médical, ils ont conclu que « *des altérations de la santé et du développement embryonnaire résultent de produits chimiques libérés dans l'environnement qui agissent sur le système endocrinien : les perturbateurs endocriniens* ». Ainsi était née la terminologie « perturbateur endocrinien ». Quelles étaient ces données scientifiques et médicales ?

Données issues de l'observation de la faune sauvage

Dans les années 1950, en Grande-Bretagne, on a observé une réduction de la population de loutres dans les régions où les terres agricoles étaient traitées avec un insecticide, la dieldrine. Ce pesticide fut interdit en 1972 et il a fallu attendre les années 2000 pour que les populations de loutres commencent à retrouver leur taille initiale.

Dans les années 1960, on a remarqué de nombreuses altérations de la reproduction des animaux vivant aux bords des Grands Lacs américains : féminisation des poissons, stérilité des pygargues, stérilité des visons d'élevage nourris avec les poissons du lac. Ces troubles étaient observés dans les régions fortement industrialisées comme les bords du lac Michigan et non sur les rives peu industrialisées comme celles du lac Supérieur. On a pu montrer qu'ils étaient liés à la concentration de polychlorobiphényles (PCB) des eaux du lac.

1. Théo Colborn (1927-2014) eut l'idée de réunir des scientifiques d'horizons différents pour les faire converger vers une explication commune : les troubles et les désordres qu'ils observaient étaient la conséquence d'une nouvelle forme de toxicité : les perturbateurs endocriniens.

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

En 1962, Rachel Carson, une zoologiste étasunienne (1907-1964), écrit un livre vendu à plus de deux millions d'exemplaires : *Le Printemps silencieux*. Elle avait remarqué que les oiseaux des régions traitées par des insecticides (DDT, dieldrine, heptachlore) pondaient des œufs dont la coquille était amincie et qui se brisaient sous le poids de l'adulte qui les couvait. Dans ce livre, elle imaginait un monde sans chants d'oiseaux au printemps à la suite de l'utilisation massive de ces insecticides. Elle fut violemment prise à partie, calomniée et humiliée par les médias étasuniens.

En France, au début des années 1970, on a remplacé les sels de cuivre par du tributylétain (TBT) dans les peintures des coques de bateaux (peintures antifouling) car le TBT se révélait plus efficace et plus durable pour inhiber la fixation des algues et coquillages sur les coques de bateaux. Puis on a constaté que les buccins et les nucelles femelles mouraient par milliers : ces gastéropodes femelles développaient un pénis, appelé « imposex », qui obstruait la sortie des œufs, ce qui provoquait la mort au moment de la ponte. L'interdiction de l'usage du TBT dans les peintures pour bateaux a été prise très rapidement, dès 1982 en France. Cette rapidité d'interdiction s'explique probablement moins par la volonté de préserver les gastéropodes sauvages de nos côtes que par une motivation économique. En effet, le TBT provoquait également la mort des larves d'huîtres. Dans le bassin d'Arcachon, par exemple, la production ostréicole avait chuté de 75 % (figure 1). Après l'interdiction du TBT, la production d'huîtres est rapidement revenue à son niveau initial… et la population de buccins et de nucelles également.

Au début des années 1990, Louis Guillette, un zoologiste qui étudiait la reproduction des alligators en Floride, remarqua que les mâles adultes du lac Apopka présentaient un micropénis et que les femelles pondaient des œufs stériles. Ces altérations n'étaient pas présentes chez les alligators d'un lac voisin, le lac Woodruff, qui avait pourtant les mêmes caractéristiques hydrologiques. Il fit le rapprochement entre ces troubles de la reproduction et un accident dans une usine qui fabriquait du dichophol, un insecticide proche du DDT. L'usine avait alors déversé du dichophol dans les eaux du lac Apopka. L'accident avait pourtant eu lieu dix années plus tôt, mais ce produit se dégrade très lentement. De plus, les alligators sont situés à l'extrémité de la chaîne alimentaire et on sait que les toxiques se concentrent le long de la chaîne alimentaire.

Données issues de l'expérimentation animale

Dès 1950, des études avaient montré que l'absorption par les rats de laboratoire de phtalates (des additifs des plastiques) provoque une altération de l'organisation tissulaire des testicules.

Dans les années 1970, on a observé que l'addition de TBT dans l'eau d'un aquarium d'élevage de buccins provoque l'apparition d'un imposex chez les femelles. Des concentrations extrêmement faibles de TBT sont efficaces (une molécule de TBT pour dix milliards de molécules d'eau).

Bien sûr, Louis Guillette, déposa une goutte de dichophol sur des œufs d'alligators et il obtint des mâles stériles présentant un micropénis.

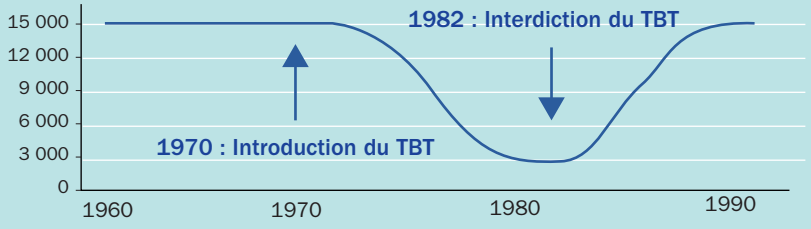
Données cliniques

À la fin des années 1930, on avait observé que la concentration sanguine d'œstradiol chute avant l'accouchement. On a donc eu l'idée d'administrer un œstrogène aux femmes enceintes pour prévenir une éventuelle fausse couche. On a alors prescrit un œstrogène de synthèse, le diéthylstilbestrol (DES), plus puissant que l'œstradiol, à partir de 1947 en France et dans le monde entier. Il était commercialisé sous le nom de Distilbène. Dès 1953, les médecins observaient et publiaient l'inefficacité totale du traitement pour réduire les fausses couches. On comprit très vite que la chute d'œstradiol avant l'accouchement n'est pas le déclencheur de l'accouchement mais une conséquence de la préparation fœto-maternelle à l'accouchement. Néanmoins, on continua à prescrire le Distilbène à des millions de femmes enceintes pour « aider la grossesse » sans aucune preuve de son efficacité.

En 1970, un gynécologue étatsunien, le Dr Hebst, donna l'alerte. Il avait reçu, en quelques mois, huit patientes âgées de 17 à 20 ans, atteintes d'un type de cancer extrêmement rare : l'adénocarcinome à cellules claires

figure 1

Production d'huîtres dans le bassin d'Arcachon



L'introduction du tributylétain (TBT) dans les peintures antifouling des bateaux provoqua la mort massive des larves d'huîtres et une chute de 75 % de la production ostréicole. L'interdiction du TBT permit le retour à la normale.

du vagin. Toutes ces patientes avaient été exposées au Distilbène pendant leur vie intra-utérine. L'association entre ce cancer et l'exposition fœtale au Distilbène a été rapidement confirmée par plusieurs autres praticiens et le Distilbène a été interdit aux États-Unis dès 1971. Il a fallu attendre 1977 pour qu'il soit interdit en France.

Au fur et à mesure que les femmes exposées au Distilbène pendant leur vie fœtale ont avancé en âge, d'autres effets délétères du Distilbène sont apparus : malformations utérines, infertilité, accouchements prématurés, cancer du sein… En France, 160 000 femmes enceintes ont été traitées au Distilbène de 1950 à 1977, et on estime que le nombre de femmes traitées dans le monde dépasse quatre millions.

Données issues d'observation de la santé humaine

Au début des années 1990, l'équipe de Niels Skakkebaek à Copenhague a remarqué que les publications scientifiques rapportaient un nombre de spermatozoïdes décroissant au cours des dernières décennies dans le sperme chez l'homme : 120 millions/ml en 1935, 100 millions/ml en 1970, 75 millions/ml en 1990. En France, une numération précise des spermatozoïdes effectuée par Pierre Jouannet et Jacques Auger a clairement établi que la production de spermatozoïdes a diminué de 2 % par an depuis 1973, année de la création des centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (Cecos) et donc du début de la conservation de sperme daté [7]. En France, les hommes produisent en moyenne deux fois moins de spermatozoïdes que leurs grands-pères n'en produisaient au même âge. Avec 50 millions/ml en moyenne en France en 2005 (dernière mesure fiable faite en France), de plus en plus d'hommes entrent dans la zone d'hypofertilité. Rappelons qu'avec plus de 45 millions/ml de spermatozoïdes, la probabilité de concevoir un enfant en un mois est de 20 %, soit une chance sur cinq. Au-dessous de ce seuil, le délai à concevoir augmente. La probabilité de concevoir en un mois est de 10 % avec 30 millions/ml, elle devient extrêmement faible au-dessous de 15 millions et nulle au-dessous de 5 millions.

En conclusion, ce fut la capacité des scientifiques de différentes disciplines (zoologie, physiologie, médecine, épidémiologie) de communiquer entre eux qui les a conduits à émettre l'hypothèse que chacune des altérations qu'ils observaient dans leur propre domaine pouvait être expliquée par un même mécanisme : la perturbation endocrinienne.

Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?

Plusieurs définitions des perturbateurs endocriniens ont été données. La plus simple est celle émise par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2002 : « *Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants.* »

L'endocrinologie est la science qui étudie les hormones. Une hormone est une molécule sécrétée dans le sang en petite quantité par des cellules endocrines. Elle va agir sur des cellules cibles pour contrôler spécifiquement leurs activités et ajuster ces dernières en fonction des besoins de l'organisme. Toutes les cellules de l'organisme ne sont pas sensibles à une hormone. Seules les cellules qui portent des récepteurs à l'hormone y sont sensibles. L'hormone se fixe sur ces récepteurs comme une clé s'adapte dans une serrure et cette fixation ouvre la porte à une série de réactions chimiques en cascade dans la cellule (figure 2).

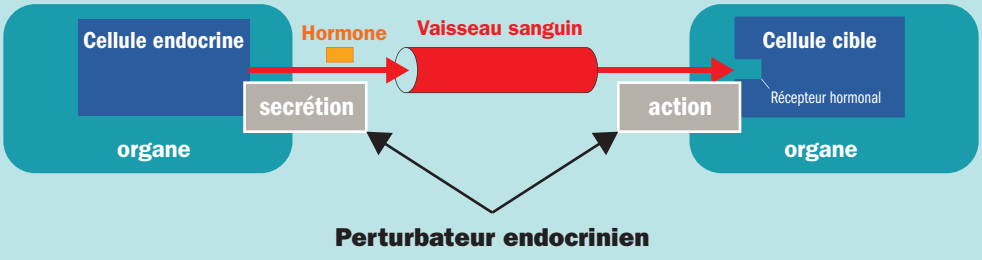
Un perturbateur endocrinien peut donc agir soit au niveau des cellules endocrines en modifiant le débit de sécrétion de l'hormone, soit au niveau des cellules cibles en modifiant l'efficacité de l'action de l'hormone (figure 2). Aujourd'hui plus de mille molécules, utilisées dans tous les domaines de l'économie et de la vie courante, sont considérées comme des perturbateurs endocriniens (figure 3).

Les perturbateurs endocriniens n'affectent pas seulement les fonctions de reproduction. Ils sont également incriminés :

- dans les cancers (sein, prostate, testicule, foie) ;
- dans les maladies de la nutrition (diabète, obésité) ;

figure 2

Les deux modes d'action possibles d'un perturbateur endocrinien



Un perturbateur endocrinien peut modifier la sécrétion d'une hormone ou modifier son action.

figure 3

Une multitude de perturbateurs endocriniens (plus de mille molécules)

- **Pesticides organochlorés et organophosphorés** (insecticides, herbicides, fongicides…)
- **Conservateurs antimicrobiens** (parabens E214 à E219 utilisés dans les industries cosmétique et pharmaceutique et dans l'alimentation industrialisée)
- **Produits à usages industriel ou domestique**
  - **Phtalates** (assouplissants des plastiques et des tissus synthétiques, PVC des matériaux de construction, dispersants des vaporisateurs, fluidifiants…)
  - **Bisphénol A** (plastiques polycarbonates, résines époxy des boîtes de conserve…)
  - **Ethers de glycol** (peintures…)
  - **Isolants, retardateurs de flamme au bromure** (PCB, PBDE…)
  - **Composés perfluorés** (PFOA, PFOS…)
  - **Détergents** (alkylphénols…)
- **Mycotoxine** (zéaralénone dans les céréales…)
- **Rejets industriels** (dioxines, métaux lourds…)
- **Rejets des médicaments et de leurs résidus**
- **Phytoestrogènes** (isoflavones contenues en particulier dans le soja)

- dans les maladies de la circulation (maladies cardiovasculaires) ;
- dans les altérations du développement nerveux (hyperactivité, autisme, réduction du QI chez l'enfant) ;
- dans les maladies neurologiques, la maladie de Parkinson et Alzheimer chez l'adulte ;
- dans les altérations des défenses (maladies auto-immunes, allergies…).

Pourquoi les perturbateurs endocriniens sont-ils différents des autres toxiques ?

Les perturbateurs endocriniens ont des modalités d'action différentes de celles des autres toxiques.

Effets différés

Des centaines d'expériences utilisant les animaux de laboratoire montrent qu'une exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la vie fœtale ou néonatale provoque des troubles qui n'apparaissent qu'à l'âge adulte. Un seul exemple expérimental parmi des milliers : l'exposition au bisphénol A limitée à la vie fœtale induit, à l'âge adulte, des tumeurs mammaires, un diabète, une obésité, une diminution des capacités d'apprentissage et une altération des fonctions de reproduction chez le rat.

Dans le domaine de la santé humaine, l'accident de Seveso en 1976 a malheureusement apporté une démonstration éclatante de l'importance de l'exposition fœtale et néonatale. 30 kg de dioxine furent répandus dans l'atmosphère à la suite de l'explosion d'une usine productrice de ce produit. Plus de quarante années plus tard, entre 2006 et 2010, une équipe de médecins italiens a réussi à recueillir le sperme chez un grand nombre d'hommes contaminés par la dioxine pendant leur vie fœtale et/ou néonatale. Les résultats, présentés dans la figure 4, montrent une réduction de la production spermatique qui est d'autant plus forte que l'exposition a été plus importante. De façon intéressante, les enfants nourris au sein ont été plus affectés que ceux qui étaient nourris au biberon. En effet, la dioxine s'élimine très lentement et le lait maternel contenait de la dioxine pendant plusieurs mois après l'explosion de l'usine.

Effets des faibles doses

On a vu, avec le TBT et le dichophol, que des concentrations très faibles peuvent être efficaces. De plus, parfois, l'effet est plus important avec de faibles doses qu'avec des doses plus fortes. Par exemple, si on administre 0,025 ou 0,25 ou 25 µg/kg de poids corporel et par jour de bisphénol A à des souris gestantes, la descendance femelle verra sa fécondité diminuée dans le groupe 0,025 et le groupe 25 mais pas dans le groupe 0,25 [14]. On n'a pas encore d'explication scientifique, mais les faits sont avérés.

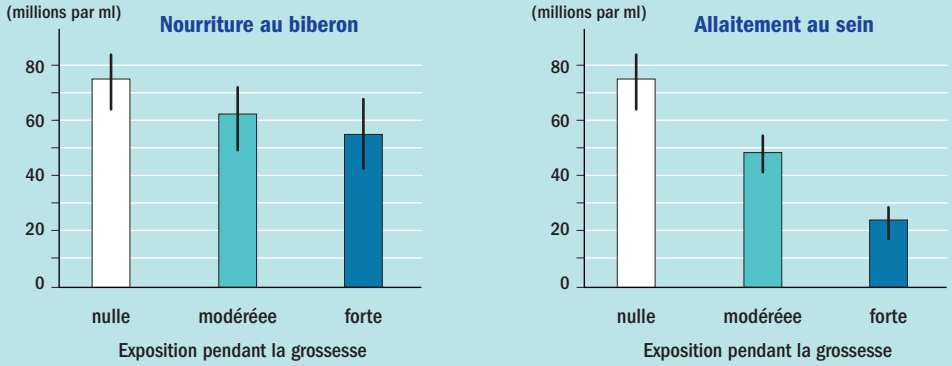
Ainsi, les perturbateurs endocriniens dérogent au principe de base de la toxicologie classique énoncé par Paracelse au XVIe siècle : « *Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison.* »

Effets transgénérationnels

Un déficit induit par un perturbateur endocrinien peut être transmis aux générations futures. Un seul exemple pour concrétiser cette notion : si on administre un mélange de deux phtalates et de bisphénol A à des rates gestantes, la progéniture est obèse et hypofertile. Si on accouple les mâles avec des femelles n'ayant jamais été exposées à ces produits, la descendance est encore obèse et hypofertile. Et l'accouplement des mâles de cette descendance avec des femelles non exposées génère à nouveau des animaux obèses et hypofertiles. Là encore, on n'a pas d'explication scientifique bien établie de cette transmission intergénérationnelle d'un déficit acquis.

figure 4

Conséquence de l'accident de Seveso : nombre de spermatozoïdes chez la descendance 30 ans après l'accident



La figure rapporte la production spermatique des hommes contaminés par la dioxine pendant leur vie intrautérine ou néonatale. La diminution de leur production spermatique est d'autant plus importante qu'ils ont été plus exposés et qu'ils ont été nourris avec le lait maternel, qui contenait de la dioxine.

Effets cocktails

On a vu que plus de mille molécules étaient susceptibles d'être des perturbateurs endocriniens. Comment interagissent-elles entre elles ? On est loin d'avoir la réponse, qui est très complexe. Deux perturbateurs endocriniens peuvent avoir un effet additif (1 + 1 = 2), synergique (1 + 1 = 10) ou soustractif (1 + 1 = 0). Un seul exemple pour illustrer cette notion : si on administre 2 mg/kg/jour de vinclozoline (un fongicide aujourd'hui interdit qui a beaucoup été utilisé pour le traitement de la vigne) ou de génistéine (un phytoestrogène naturel présent dans le soja, le lupin…) à des rates gestantes, la production spermatique de leur progéniture masculine devenue adulte n'est pas affectée. Mais si les rates reçoivent un mélange de 1 mg/kg/jour de vinclozoline et de 1 mg/kg/jour de génistéine, alors leur descendance masculine présente une réduction de sa production de spermatozoïdes. Dans ce cas on a donc un effet synergique des deux substances : 1 + 1 > 2 [34].

Effets spécifiques chez l'homme

Classiquement, on évalue la toxicité d'un produit par des expérimentations animales généralement réalisées sur le rat ou la souris. Mais, dans le domaine de l'endocrinologie, et surtout de l'endocrinologie de la reproduction, il existe des différences importantes entre les rongeurs et l'espèce humaine. Par exemple, dans mon laboratoire de recherche, nous avons montré que le testicule fœtal humain est cent fois plus sensible au bisphénol A que le testicule fœtal de rat ou de souris. Parfois les comparaisons homme/rat donnent des résultats surprenants. Ainsi nous avons découvert que les phtalates réduisent le développement des futurs spermatozoïdes pendant la vie fœtale aussi bien chez l'homme que chez le rat, mais ils ne réduisent leur production testiculaire de testostérone que chez le rat et pas chez l'homme [42].

Que faire ?

D'abord, ne jamais oublier que les populations particulièrement sensibles aux perturbateurs endocriniens sont les femmes enceintes et les jeunes enfants. Il faut donc particulièrement les protéger de l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

La protection de la santé peut s'exercer au niveau individuel et au niveau sociétal.

Niveau individuel

Voici quelques conseils pratiques non exhaustifs :

- manger bio autant que possible ;
- limiter ou abolir l'usage des pesticides ;
- ne pas réchauffer les aliments au four à micro-ondes dans des récipients ou des emballages en plastique ;
- limiter l'usage des cosmétiques, parfums, sprays d'intérieur ;
- laver les vêtements neufs et les jouets avant usage ;
- aérer votre habitation.

Niveau sociétal

L'évaluation des risques dans le domaine de la perturbation endocrinienne est extrêmement complexe. Pourquoi ?

- Parce que les perturbateurs endocriniens ont des caractéristiques qui rendent l'évaluation du risque en santé humaine très difficile voire impossible : effets différés, effets transgénérationnels, effets des faibles doses, effets des mélanges, effets dépendant de l'espèce.
- Parce que les maladies et les déficits générés par les perturbateurs endocriniens peuvent également être causés par d'autres facteurs (facteurs génétiques, stress, infections, effets secondaires des médicaments, mauvaise hygiène de vie…).
- Parce qu'il est difficile, voire impossible, d'identifier l'effet d'un perturbateur endocrinien parmi l'effet potentiel

de plus de mille perturbateurs endocriniens et de milliers d'autres toxiques de notre environnement.

● Parce que la notion de perturbateur endocrinien est une notion toute récente et nos connaissances actuelles ne sont que la partie émergée de l'iceberg. En modifiant même légèrement les conditions de l'expérimentation animale, l'effet négatif d'un perturbateur endocrinien peut s'atténuer ou même disparaître et on n'a pas d'explication. Il faut des centaines d'expérimentations dans des conditions différentes, sur des espèces animales différentes, pour avoir une vision cohérente. Cela est matériellement irréalisable excepté pour quelques rares substances emblématiques comme le bisphénol A.

Toutes ces incertitudes ouvrent très largement le champ au doute lorsqu'il s'agit de légiférer et d'interdire ou non un produit. C'est bien évidemment dans ce doute que s'engouffrent sans difficulté toutes les forces dont les intérêts économiques et/ou financiers vont à l'encontre de l'interdiction. Au contraire, les ONG du domaine relèguent le doute au second plan et privilégient le principe de précaution.

La réglementation récente du bisphénol A est révélatrice du poids de la subjectivité en matière de protection des populations. Après avoir analysé plus de mille publications scientifiques consacrées à la recherche d'une toxicité du bisphénol A, la France a interdit ce produit dans tous les contenants alimentaires à partir de 2015. Au contraire, l'Europe, en analysant pourtant le même corpus de données scientifiques, a considéré que le risque était mineur ou inexistant et n'a pas interdit le bisphénol A. Cela illustre parfaitement qu'on peut considérer qu'un produit est nocif ou qu'il ne l'est pas, selon les poids relatifs que l'on donne au principe de précaution et au doute. Évidemment, les lobbies industriels s'activent dans les agences sanitaires et les instances décisionnelles pour faire pencher la balance du côté du doute.

Conclusion

Les perturbateurs endocriniens ont progressivement envahi notre environnement depuis la Seconde Guerre mondiale. Sachant que la période de vulnérabilité maximum est la vie fœtale et néonatale, et que l'utilisation intensive des perturbateurs endocriniens s'est produite dans les années 1960 en France, on peut, selon nous, prévoir que l'on se dirige très prochainement vers une diminution de l'espérance de vie dans notre pays, comme c'est déjà le cas aux États-Unis, qui ont été précurseurs dans l'utilisation massive des perturbateurs endocriniens.

Les risques des perturbateurs endocriniens pour la santé humaine

Nicolas Chevalier
Professeur, CHU de Nice, département d'endocrinologie-diabétologie & reproduction, hôpital de l'Archet 2, Nice, université Côte d'Azur, Inserm U1065, C3M, équipe 5 « Cancer, métabolisme & environnement », Nice

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

Le rôle de l'environnement, et notamment des substances dites polluantes, dans le déterminisme de certaines pathologies a été suspecté très tôt chez les animaux, dès les années 1960. Certaines anomalies observées étant également décrites dans l'espèce humaine, en particulier au niveau du tractus génital, l'hypothèse d'une toxicité environnementale a été émise mais n'a été validée qu'en juillet 1991, lors de la conférence de Wingspread, avec la définition du terme de perturbateur endocrinien environnemental (PEE ou EDC, pour *endocrine-disrupting chemicals*).

Si les composés reconnus comme perturbateurs endocriniens environnementaux constituent un groupe d'identification difficile et de nature très hétérogène, au sein duquel on retrouve des solvants industriels, des plastiques, des plastifiants, des pesticides, des agents pharmacologiques ou des substances naturelles retrouvées dans l'alimentation humaine comme additifs (phyto-œstrogènes, isoflavonoïdes, lignanes…) [31], quels sont leurs risques en termes de santé humaine ?

Pathologies gonadiques liées à une exposition aux perturbateurs endocriniens

Les observations de pathologies induites par les perturbateurs endocriniens environnementaux et les évidences en matière d'écotoxicologie sont nombreuses dans le règne animal depuis la première observation de Rachel Carson sur l'effondrement de la fertilité de l'aigle américain lié à l'usage massif du DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane). Ce sont probablement les observations les plus illustratives et les mieux connues par le monde scientifique et le grand public. La région des Grands Lacs aux États-Unis, fortement industrialisée, constitue une réserve d'observations pathologiques : baisse de la fertilité des visons (lindane, PCB [polychlorobiphényles]) ; malformations chez les nouveau-nés cormorans (dioxine) ; comportement féminisé des goélands mâles et diminution de la fertilité (DDE [dichlorodiphényltrichloroéthylène], méthoxychlore). Les alligators du lac Apopka, en Floride, constituent également un exemple avec un tableau de syndrome de dysgénésie testiculaire (micropénis, anomalies testiculaires et hypofertilité) en rapport avec une contamination accidentelle par le DDT, tout comme les panthères mâles, qui ont une plus grande incidence de cryptorchidie (appelée aussi trouble de la migration du testicule ou testicule mal descendu) et d'hypofertilité (mercure, DDE, méthoxychlore, PCB) [31].

Des effets sur le système de reproduction

Dans l'espèce humaine, en dehors des accidents d'exposition qui entraînent des effets certains et mesurables,

il n'existe que peu de données permettant d'incriminer formellement un perturbateur endocrinien environnemental ou un autre dans l'apparition d'une pathologie gonadique. Les deux preuves formelles sont finalement apportées par l'exposition au Distilbène [diéthylstilbestrol, DES], qui détermine, lorsqu'administré pendant la grossesse, des anomalies du tractus génital féminin ainsi qu'un adénocarcinome à cellules claires du vagin et, chez l'homme, un hypospadias (abouchement anormal du méat urétral) et une oligospermie, dont l'effet est transmis à travers les générations, même en l'absence d'exposition secondaire, *via* des modifications épigénétiques [61]. L'autre preuve est celle fournie par l'exposition professionnelle au chlordécone, pesticide organochloré employé jusqu'en 1993 aux Antilles pour lutter contre le charançon des bananiers. Le chlordécone possède des propriétés estrogéniques et son exposition est associée à un risque accru de cancer de la prostate (OR = 1,77 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,21-2,58) [59].

L'observation des registres des pays scandinaves montre une incidence du cancer germinal testiculaire très variable d'un pays à un autre. Ainsi, si l'on considère les hommes danois et les hommes finlandais, respectivement à haut et à bas risque de développer un cancer testiculaire, qui émigrent vers la Suède, un pays où l'incidence du cancer testiculaire est intermédiaire, ces patients conservent une incidence du cancer testiculaire similaire à celle de leur pays d'origine. Néanmoins, leur descendance acquiert le risque du pays d'accueil, ce qui suggère l'implication forte de facteurs environnementaux dans la carcinogenèse testiculaire, et ce à un moment très précoce de la vie et/ou pendant la vie fœtale. Dans le même temps, il a été observé, de manière parallèle à l'augmentation de l'incidence du cancer germinal testiculaire, une augmentation de l'incidence de la cryptorchidie, de l'hypospadias et de l'hypofertilité masculine. Cela a conduit l'équipe de Niels Skakkebaek à formuler l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire (ou TDS, pour *testicular dysgenesis syndrome*), syndrome associant chez les sujets masculins ces quatre anomalies du système reproducteur [72]. Cette hypothèse a été depuis largement confirmée et plusieurs travaux ont montré le rôle de l'environnement, et en particulier d'une exposition *in utero* à des anti-androgènes, des estrogènes ou à des xéno-estrogènes, dans le déterminisme du syndrome de dysgénésie testiculaire. Il a été ainsi rapporté des corrélations positives entre anomalies du tractus génital (hypospadias, cryptorchidie) chez les garçons nés de mères exposées aux phtalates, PCB et DDE, ce qui a pu être même confirmé par le dosage direct de ces perturbateurs endocriniens environnementaux dans la graisse inguinale abdominale prélevée lors de la cure chirurgicale de la cryptorchidie. Pour la cryptorchidie, l'hypothèse la plus probable est celle d'une modulation de l'expression de l'INSL3 (*insulin-like 3*), hormone indispensable à la migration testiculaire, notamment par une exposition prénatale au bisphénol A [BPA] [16].

Des travaux récents ont par ailleurs pu montrer qu'une exposition chronique au bisphénol A était associée, chez les hommes, à une élévation des taux plasmatiques de prolactine et d'estradiol pouvant être à l'origine d'une altération de la fertilité masculine. Il a aussi été montré que les concentrations les plus élevées de bisphénol A dans le sang et dans le liquide séminal étaient associées à une diminution de la quantité de spermatozoïdes ainsi qu'à une augmentation des anomalies morphologiques et de la fragmentation de l'ADN spermatique, paramètres qui sont habituellement associés à un plus grand risque d'hypofertilité et d'infertilité masculines.

Il existe également de nombreux arguments du rôle d'une exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux dans la survenue de pathologies gonadiques dans le sexe féminin, d'autant que la plupart des perturbateurs endocriniens environnementaux ont une activité estrogéno-mimétique. Ainsi, la première pathologie mise en évidence a été la surincidence de puberté précoce chez les petites filles puis la survenue de cancer du sein chez les filles nées de mères exposées au DDT [18]. Il a été également rapporté une plus grande fréquence d'hypofertilité féminine et une augmentation de fréquence de l'endométriose, même si les mécanismes ne sont pas toujours bien compris.

De nombreux travaux expérimentaux ont également suggéré un rôle des perturbateurs endocriniens environnementaux, et en particulier du bisphénol A, dans la survenue du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). En effet, les femmes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques ont des taux plasmatiques significativement plus élevés de bisphénol A, et ces taux sont directement corrélés aux taux circulants d'androgènes et à la survenue d'une insulinorésistance, indépendamment du poids ou de l'indice de masse corporelle de la patiente. Plusieurs mécanismes ont été suggérés notamment une action directe du bisphénol A sur les cellules de l'ovaire en augmentant la stéroïdogenèse locale – processus de synthèse des hormones stéroïdiennes, c'est-à-dire ayant pour origine le cholestérol.

Par analogie au syndrome de dysgénésie testiculaire observé pour le sexe masculin, des auteurs ont récemment proposé la notion de syndrome de dysgénésie ovarienne, dans lequel il existerait une altération de la programmation des cellules ovariennes fœtales qui serait responsable des troubles observées à l'adolescence puis à l'âge adulte : puberté précoce, syndrome des ovaires polykystiques, hypofertilité, insuffisance ovarienne prématurée… La physiopathologie est probablement plus complexe, et il est probable que la perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire soit également impliquée, aussi bien pour le sexe féminin que pour le sexe masculin, notamment avec une modulation des voies de la kisspeptine – qui stimule l'hypothalamus, chef d'orchestre du système hormonal, et augmente la production d'hormones de la reproduction – et de la leptine – hormone digestive qui régule les réserves de graisse dans l'organisme et l'appétit en contrôlant la sensation de satiété [47].

Des effets sur le développement de cancers

Enfin, les perturbateurs endocriniens environnementaux ont été incriminés également dans la survenue de cancers dits hormono-dépendants, comme les cancers du sein, de la prostate et du testicule. Ces cancers ont la caractéristique d'être estrogéno-dépendants avec une très faible part de cause génétique. De nombreux arguments expérimentaux et épidémiologiques ont montré un risque accru de cancer du sein chez les filles dont les mères ont été traitées par le Distilbène pendant leur grossesse, et de la même manière chez les filles dont les mères les plus exposées à certains perturbateurs endocriniens environnementaux et en particulier des polluants organiques persistants (dioxine, DDT et dérivés, PCB) [18]. Pour le sexe masculin, il est possible d'induire des lésions précancéreuses ou de véritables cancers de la prostate chez le rat adulte s'il a été exposé à l'âge fœtal ou périnatal à des estrogéno-mimétiques comme le bisphénol A, comme ce qui est observé dans l'espèce humaine avec le chlordécone [59]. Pour le cancer du testicule, il a été montré dans plusieurs études des relations entre l'exposition maternelle à différents perturbateurs endocriniens environnementaux estrogéno-mimétiques et la survenue d'un cancer testiculaire dans la descendance masculine, suggérant donc, de nouveau, une hypothèse d'exposition fœtale précoce responsable d'une susceptibilité à développer un tel cancer après la puberté [43].

Pathologies thyroïdiennes liées à une exposition aux perturbateurs endocriniens

La thyroïde est une glande endocrine assez vulnérable parce qu'elle dépend en grande partie de son environnement. Elle a notamment besoin d'iode, qu'elle puise dans l'environnement (air marin, aliments issus de la mer, algues, eau, etc.). La carence iodée est la première cause de goitre endémique et de retard mental évitable.

On sait depuis longtemps que certains composés de l'environnement ont des propriétés goitrigènes, avec une exposition généralement alimentaire. Il s'agit des thiocyanates et isothiocyanates présents dans les crucifères (choux, brocoli, navet, radis), les glucosides cyanogéniques présents dans certaines racines ou tubercules (manioc, patate douce), les disulfides (oignon, ail) ou encore les flavonoïdes (millet, sorgho, haricots, soja). De plus, la décomposition des plantes et tissus animaux dans l'humus conduit à la production de résorcinol, un dérivé phénol à activité antithyroïdienne qui peut contaminer les nappes phréatiques. À ces produits s'ajoutent le tabac qui, par une voie d'exposition respiratoire, expose aux thiocyanates, ainsi que les produits synthétiques fabriqués par l'industrie pharmaceutique (effet thyroïdien voulu pour les antithyroïdiens de synthèse ou effets secondaires thyroïdiens non intentionnels pour certains médicaments comme l'amiodarone, le perchlorate, le lithium…), qui sont éliminés dans les urines des patients et contaminent ainsi indirectement les nappes phréatiques. Les perturbateurs endocriniens environnementaux capables d'interférer sur le métabolisme thyroïdien ont habituellement une structure proche des hormones thyroïdiennes naturelles, notamment car ils contiennent des atomes halogénés structurellement proches de l'atome d'iode [12].

En règle générale, les perturbateurs endocriniens environnementaux ont un effet « antithyroïdien » car ils peuvent profiter de leur ressemblance avec les hormones thyroïdiennes, comme les PCB ou la dioxine, et sont alors capables de se fixer sur les protéines de transport plasmatique, sur les transporteurs intracellulaires voire, pour certains, sur les récepteurs aux hormones thyroïdiennes. Ils peuvent aussi interférer avec la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, les anions perchlorate et thiocyanate étant capables d'entrer en compétition avec l'iode au niveau du symport Na/I (NIS), transporteur essentiel de l'iode à l'intérieur de la cellule thyroïdienne. Il a été montré également, pour certains, qu'ils étaient capables d'accélérer le métabolisme des hormones thyroïdiennes, en augmentant notamment leur dégradation hépatique ou en modifiant le rapport hormone active/inactive par action sur les désiodases périphériques [12].

Dans l'espèce humaine, comme dans d'autres espèces animales, les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la vie et ont des actions physiologiques majeures sur le développement du cerveau fœtal, la croissance, le système cardiovasculaire ou le métabolisme. On comprend aisément qu'une interférence, même subtile à un moment clé du développement, puisse conduire à des effets délétères permanents, pouvant se révéler longtemps après l'exposition, à l'âge adulte.

Néanmoins, tous les individus ne sont pas vulnérables de la même manière et un même individu l'est également de manière différente à différentes périodes de la vie. Une prédisposition familiale aux maladies thyroïdiennes, ou une fonction endogène déjà altérée est un facteur de risque, de même que le sexe féminin (maladies thyroïdiennes plus fréquentes chez la femme). Certains moments d'exposition (vie *in utero*, enfance) sont également plus critiques que d'autres. Le statut iodé est également important à considérer, avec un effet neurotoxique possiblement majoré en cas de carence iodée.

Par analogie avec la carence en iode, le souci majeur lors de l'exposition *in utero* à des perturbateurs endocriniens environnementaux thyroïdiens est l'effet sur le développement neurocognitif [64]. Certains perturbateurs endocriniens environnementaux, comme les PCB, sont des neurotoxiques connus, bien que leur toxicité puisse s'exercer par de multiples mécanismes, indépendamment même de leur effet thyroïdien [11, 36]. Il est possible que cet effet neurotoxique soit également le fait d'une altération dans la production d'hormones thyroïdiennes par la mère ou le fœtus, responsable d'une relative hypothyroïdie fœtale, non détectée *in utero* et dont on connaît les conséquences négatives sur le développement neurologique ultérieur.

Si ces effets sur les hormones thyroïdiennes sont bien documentés expérimentalement, les conclusions des études menées sur l'espèce humaine restent plus délicates [13, 74]. Devant l'augmentation récente inquiétante de

la fréquence de l'autisme et de maladies associées, des facteurs environnementaux ont été suspectés. Certaines anomalies morphologiques cérébrales ressemblent à celles observées dans l'hypothyroïdie congénitale et la piste des perturbateurs endocriniens environnementaux est donc étudiée avec attention, avec des travaux suggérant des associations positives consistantes avec cette hypothèse. Il faudra cependant beaucoup plus d'études pour retenir un lien concluant, et statuer également sur les moyens d'évaluation du développement neurocognitif (l'évaluation du seul quotient intellectuel étant trop dépendante de variations intra-individuelles).

Chez l'adulte, le risque cognitif a été longtemps considéré comme négligeable. Mais des données récentes soulignent le rôle des hormones thyroïdiennes dans la cognition des personnes âgées et évoquent des effets neurologiques délétères de perturbateurs endocriniens environnementaux, tels les PCB, dans cette tranche d'âge [10]. Le plus souvent, les effets sont minimes en raison des capacités d'adaptation de la thyroïde, parfois d'ailleurs au prix d'une augmentation de volume thyroïdien (goitre). La situation est différente chez les personnes ayant une prédisposition à une maladie thyroïdienne, qui peut se décompenser si elles sont exposées à des perturbateurs endocriniens environnementaux. De plus, l'auto-immunité thyroïdienne peut être initiée par l'exposition à des facteurs toxiques d'environnement, tels les PCB ou les polybromés (au même titre que les radiations ionisantes ou la surcharge iodée [12]).

Concernant la tumorigenèse, il est bien établi que les facteurs goitrigènes naturels ou synthétiques s'associent à une augmentation du volume thyroïdien dans un premier temps, généralement avec une discrète élévation de la thyréostimuline (ou TSH, *thyroid-stimulating hormone*) pour cet individu donné, avec apparition secondaire de nodules thyroïdiens. Le rôle de la carence en iode comme cofacteur est documenté. Si le risque de cancer de la thyroïde est lié à une exposition précoce dans la vie aux radiations ionisantes, il a aussi été montré que de nombreux pesticides sont liés expérimentalement à la survenue de cancer de la thyroïde [12, 46], en sachant néanmoins que les extrapolations à l'espèce humaine sont habituellement non retenues en pratique, en raison d'un effet « espèce », les rongeurs étant plus susceptibles du fait d'une TSH de base plus élevée. Des études récentes menées chez l'homme ont suggéré que des patients avec des taux plus élevés de TSH avaient pourtant un plus grand risque de développer un cancer thyroïdien [77], mais ces données restent à considérer avec prudence en l'absence de confirmation.

Perturbateurs endocriniens, diabète et obésité

Les prévalences respectives de l'obésité et du diabète de type 2 ne cessent d'augmenter à travers le monde. On estime actuellement qu'en Europe le nombre d'enfants obèses ou en surpoids augmente de 1,3 million chaque année. De la même manière, au début des années 2000, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) avait prédit qu'environ 300 millions de personnes seraient atteintes d'un diabète de type 2 à travers le monde en 2030. En 2019, l'IDF (International Diabetes Federation) annonçait un chiffre de 463 millions, ce qui correspond à une prévalence globale de 8,3 % [17].

Les raisons de cette augmentation si rapide de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 restent complexes, et pour l'instant sans réponse tranchée. L'existence d'une balance énergétique positive résultant d'une suralimentation, associée à un mode de vie de type sédentaire, sont évidemment les deux facteurs clés de l'installation d'une insulino-résistance, auxquels s'ajoute une prédisposition génétique avec des parts d'implication très variables (allant de 20 à 80 %). Une attention toute particulière a donc été portée aux facteurs non classiques d'insulino-résistance, parmi lesquels les facteurs d'environnement, certains micronutriments ou le microbiote intestinal. En effet, la production et l'utilisation de composants chimiques ont drastiquement augmenté depuis la Seconde Guerre mondiale, quasi parallèlement à l'épidémie d'obésité et de diabète. Il a ainsi été estimé qu'une exposition chronique à certains composés chimiques serait responsable, en Europe, d'une augmentation d'incidence de l'obésité et du diabète, et donc des coûts de santé allant de 18 à 29 milliards d'euros chaque année, avec une alerte notamment sur le rôle d'une exposition prénatale au bisphénol A, qui serait directement responsable de plus de 42 000 cas d'obésité infantile, avec un surcoût annuel de prise en charge pour les systèmes de santé de 1,54 milliard d'euros [50].

Dans des modèles de lignées cellulaires, l'exposition d'adipocytes murins à des mélanges de polluants organiques est capable d'induire une insulino-résistance et une obésité. L'exposition chronique de rongeurs à de faibles doses de bisphénol A est responsable d'un état d'insulino-résistance périphérique similaire à celui observé en cas de syndrome métabolique, d'obésité ou de diabète de type 2 dans l'espèce humaine [3]. Par ailleurs, le bisphénol A est capable de favoriser l'accumulation de lipides et de moduler la prise alimentaire des animaux par un effet direct au niveau du système nerveux central, suggérant ainsi qu'il pourrait être, en soi, un composant diabétogène et/ou obésogène [3]. Des résultats similaires ont pu être mis en évidence avec d'autres perturbateurs endocriniens environnementaux, parmi lesquels des dioxines, des phtalates ou certains composés polybromés. L'exposition per-gravidique de souris à du Distilbène est responsable quant à elle d'un plus petit poids à la naissance, suivi d'un rebond pondéral à la puberté puis d'une obésité à l'âge adulte, comme cela a été décrit dans l'espèce humaine chez les prématurés ou les enfants avec un retard de croissance intra-utérin ayant un rebond précoce d'adiposité (ou *catch up*) [17].

Dans l'espèce humaine, les études épidémiologiques sont plus rares et moins illustratives en dehors des expositions aiguës accidentelles à des fortes doses. Ce fut principalement le cas de la dioxine après l'accident de Seveso (avec une surincidence de diabète de type 2 notamment chez les femmes exposées) [9], parmi les

vétérans de la guerre du Vietnam exposés à l'Agent orange (avec un risque relatif de développer un diabète de type 2 de 15 [95 %, IC 1,2-2,0]) [55] ou lors de l'accident de Yu-Cheng (huile culinaire contaminée par des PCB, dioxines et furanes ; *odd ratio* de diabète de type 2 [OR = 2,1 ; 95 %, IC 1,1-4,5]) [17].

Plusieurs observations ont rapporté des résultats similaires de surincidence d'obésité ou de diabète en cas d'ingestion régulière par l'alimentation de polluants organiques persistants (pesticides organochlorés, DDT) en Scandinavie ou dans la région des Grands Lacs aux États-Unis. Néanmoins, l'exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux est évaluée le plus souvent dans ces études sur un seul prélèvement (urinaire ou sanguin), reflétant l'exposition à un moment donné, et non l'exposition chronique réelle de la population ; ou bien par un questionnaire rétrospectif dont la fiabilité est directement tributaire de la capacité de mémorisation du patient, donc le plus souvent non exhaustif. Par ailleurs, il n'est pas impossible que le régime alimentaire constitue également un facteur de confusion majeur dans ces études, l'ensemble de la population étant finalement quotidiennement exposée par son alimentation et/ou les eaux de boissons à des quantités variables de perturbateurs endocriniens environnementaux [53].

Les arguments épidémiologiques les plus formels entre exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux et survenue d'une obésité et/ou d'un diabète de type 2 proviennent certainement du programme américain NHANES (US National Health and Nutrition Examination Survey), commencé en 1960, et dont l'objectif initial était de déterminer l'état de santé et le statut nutritionnel de la population américaine à partir d'un échantillon représentatif d'enfants et d'adultes. L'extraction des données a montré que l'existence d'un diabète était fortement corrélée à une exposition aux PCB, aux dioxines, au DDE, aux phtalates et au bisphénol A après ajustement pour les facteurs de risque classiques de diabète. Plus récemment, il a été également montré une corrélation positive très forte entre la concentration urinaire de bisphénol A et l'existence d'un diabète de type 2 (OR = 3,17, et 1,56 après ajustement ; p = 0,03 et 0,01 respectivement).

Néanmoins, il ne faut pas oublier qu'association ne signifie pas causalité certaine, et que la majorité des études épidémiologiques se sont concentrées sur l'effet d'un seul composé chimique dosé à un instant donné et non sur l'effet du mélange auquel nous sommes quotidiennement et chroniquement exposés [35, 49]. Par ailleurs, l'association entre exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux et survenue d'un diabète pourrait être aussi une association fortuite (voire une causalité inverse) due à l'excès de tissu adipeux, où sont stockés la plupart des perturbateurs endocriniens environnementaux, ou due à la consommation de produits contenant davantage de perturbateurs endocriniens environnementaux chez des patients ayant une alimentation mal équilibrée. De manière intéressante, les corrélations entre exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux et survenue d'un diabète de type 2 sont d'autant plus fortes chez les personnes en surpoids ou obèses, suggérant que les perturbateurs endocriniens environnementaux pourraient jouer un effet synergique avec l'augmentation pondérale sur le déterminisme du diabète [1]. Cette notion est d'autant plus intéressante que tous les individus en surpoids ou obèses ne développent pas de manière systématique une insulino-résistance et donc un diabète de type 2…

D'autres systèmes hormonaux ?

Il est très probable que les perturbateurs endocriniens environnementaux puissent toucher l'ensemble des systèmes endocriniens de l'organisme. Des études récentes, menées *in vivo* chez les rongeurs (rats) ou *in vitro* sur des lignées cellulaires humaines, ont rapporté un rôle néfaste des perturbateurs endocriniens environnementaux au niveau des glandes surrénales [73]. En revanche, l'impact clinique reste incertain à ce jour, car aucun effet spécifique n'a pu être mis en évidence chez l'animal ou dans l'espèce humaine, mais doit être pris en compte : il ne faut pas oublier que le principal anticortisolique utilisé en thérapeutique, le mitotane ou 1,1–(dichlorodiphényl)–2,2–dichloroéthane (o, p'-DDD), est en fait un dérivé du DDT.

Pour conclure

Bien que la participation des perturbateurs endocriniens environnementaux dans la physiopathologie de nombreuses affections chroniques ne soit pas formellement démontrée, il existe des présomptions sérieuses sur le rôle d'un certain nombre d'entre eux, qui pourraient, dans des périodes critiques d'exposition, même à faibles doses, favoriser notamment le développement d'anomalies du tractus génital masculin et féminin, de cancers hormono-dépendants (prostate, colon, testicule) ou de pathologies métaboliques (obésité, diabète de type 2).

Aucun système endocrinien ne peut, a priori, échapper à un effet néfaste ou adverse des perturbateurs endocriniens environnementaux, même si l'évaluation du rôle de cette exposition sur la santé humaine s'avère très difficile à démontrer d'un point de vue méthodologique, en raison de données toxicologiques, mécanistiques et épidémiologiques incomplètes ou manquantes. L'impact des perturbateurs endocriniens environnementaux sur l'homéostasie thyroïdienne en est d'ailleurs un exemple puisque les perturbations hormonales induites ne sont que rarement responsables d'une symptomatologie immédiate, mais sont potentiellement responsables d'anomalies du développement neurocognitif chez le fœtus et le jeune enfant à naître. Des études épidémiologiques longitudinales prospectives, menées avec rigueur, sont donc nécessaires pour confirmer ou infirmer une telle responsabilité. Un autre challenge sera la caractérisation de biomarqueurs capables d'évaluer la durée et l'intensité de l'exposition de chaque individu, afin de prédire son risque pathologique ultérieur.

Méthodes et enjeux de la recherche

Les perturbateurs endocriniens se retrouvent dans de nombreux objets et produits de la vie courante. Ils sont également présents dans l'environnement du fait de la contamination du sol, des eaux, de l'air…

Mécanismes d'action et toxicologie des perturbateurs endocriniens

François Brial
Inserm UMR-S1124, T3S (Toxicologie environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs), université de Paris
Robert Barouki
Inserm UMR-S1124, T3S, Assistance publique-hôpitaux de Paris, hôpital Necker, service de Biochimie métabolomique et protéomique, université de Paris
Xavier Coumoul
Inserm UMR-S1124, T3S, université de Paris

Les populations humaines, quel que soit le contexte socioéconomique, sont exposées à de nombreuses molécules polluantes et/ou contaminantes tout au long de leur vie. Cette exposition à des mélanges potentiellement variables tout au long de la vie d'un individu a été résumée sous le concept d'exposome (qui inclut à la fois les environnements chimiques, physiques, socioéconomiques, microbiens…) [76]. Ces contaminants ont une nature chimique variée : ils sont donc détectés et transformés par les organismes souvent de manière très différente. Ainsi certains sont faiblement détectés par l'organisme humain pour leur élimination et en conséquence potentiellement bio-accumulables ; on parle de polluants organiques persistants, comme les dioxines. Heureusement, la plupart des contaminants sont détectés et métabolisés par les organismes cibles et la majeure partie de ceux-ci ont donc des demi-vies relativement courtes. Toutefois, du fait de niveaux d'exposition constants (bisphénols, phtalates), notre contamination, bien que souvent observée à faibles doses, est permanente et soulève de nombreuses questions en termes de santé publique. La perturbation endocrinienne constitue une de ces problématiques majeures. Les perturbateurs endocriniens présents dans de nombreux produits de consommation courante (bouteilles en plastique, canettes alimentaires, détergents, jouets, cosmétiques) ont un coût non négligeable pour nos sociétés, estimé dans une étude publiée dans *The Lancet* à 340 milliards de dollars par an à l'économie américaine et à plus de 150 milliards d'euros par an à l'Union européenne [6].

Les produits chimiques et la perturbation endocrinienne

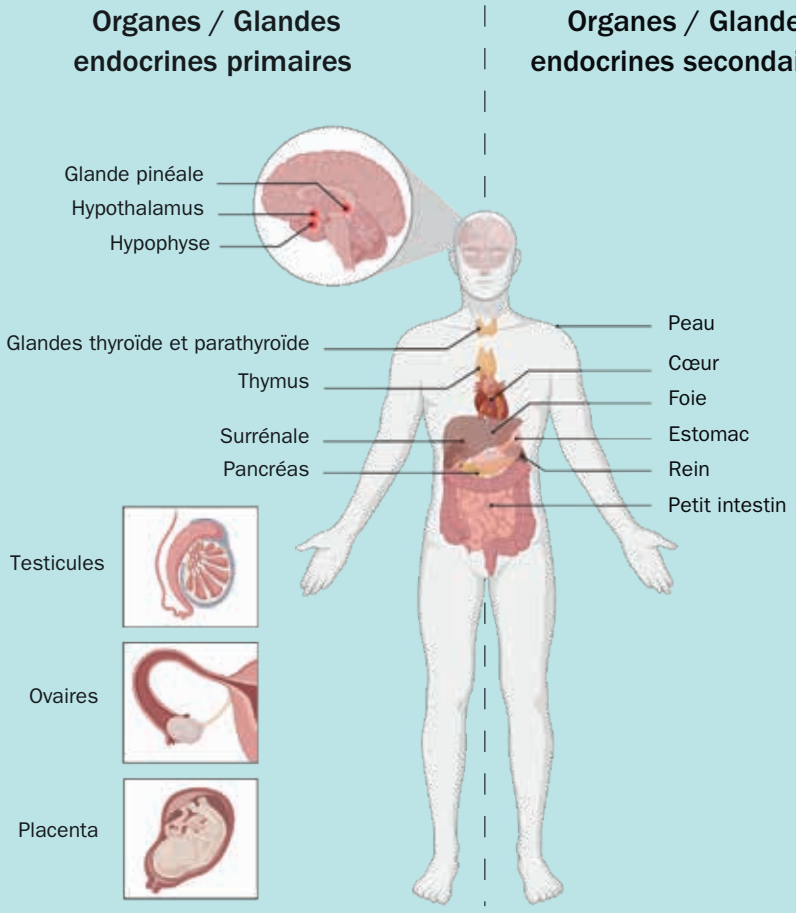
Une hormone est une molécule produite par une glande (dite endocrine) (figure 1). La particularité du mode d'action de cette molécule est qu'elle agit sur un autre organe distant de la glande endocrine. Une hormone est donc produite, secrétée (la plupart du temps dans le sang), transportée (par exemple par les protéines du plasma), jusqu'à un organe cible. Au niveau de ce tissu, il existe des récepteurs qui se lient à l'hormone et s'en trouvent activés, déclenchant une signalisation aboutissant à un effet physiologique.

À titre d'exemple, l'insuline est produite et sécrétée par le pancréas ; elle est transportée *via* le sang jusqu'aux muscles, par exemple, au niveau desquels elle lie son récepteur déclenchant notamment l'entrée du glucose (sucre) sanguin dans ces organes au cours des périodes qui suivent un repas (figure 2).

Au cours des dernières décennies, des études épidémiologiques et expérimentales ont montré que

figure 1

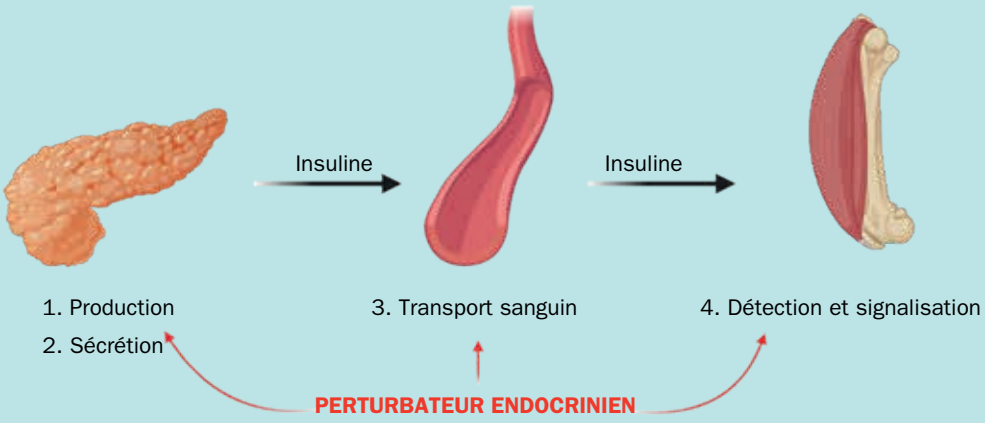
Les principales glandes endocrines



Source : illustration créée avec BioRender.com

figure 2

Les principales étapes ciblées par un perturbateur endocrinien



Source : illustration créée avec BioRender.com

certaines substances exogènes pouvaient interférer avec le système endocrinien et provoquer des effets toxiques. L'OMS a proposé une définition en 2002 : « *Un perturbateur endocrinien est une substance chimique d'origine naturelle ou synthétique, étrangère à l'organisme et susceptible d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien, c'est-à-dire des cellules et organes impliqués dans la production des hormones et leur action sur les cellules dites "cibles"* via *des récepteurs* » [27]. Le tableau 1 présente les principaux perturbateurs endocriniens connus et démontrés.

Modes d'action principaux des perturbateurs endocriniens

De multiples cibles

Si on se réfère au schéma général d'action des hormones, les perturbateurs endocriniens peuvent soit modifier la quantité d'hormones, leur transport, soit interférer avec leurs modes d'action, par exemple en se liant à leurs récepteurs (figure 2). Leur existence a été suspectée il y a plus de vingt-cinq ans. Cela a alors permis de rapprocher la toxicologie et la physiologie endocrinienne. Les systèmes hormonaux les plus ciblés par ces substances sont ceux des stéroïdes sexuels (œstrogènes et androgènes, fabriqués par les gonades) et des hormones thyroïdiennes (produites par la thyroïde). Il est probable que d'autres systèmes hormonaux sont aussi concernés. Les perturbateurs endocriniens peuvent donc agir à de multiples niveaux d'un système endocrinien (ex. : sur la glande ou l'organe cible) et leur action peut être inhibitrice ou activatrice (par mimétisme).

Les premières études ayant mis en évidence l'effet des perturbateurs endocriniens ont été faites sur des animaux sauvages, avec des atteintes du développement des organes sexuels et de la reproduction chez les organismes marins dans des lacs ou rivières polluées. Il est plus compliqué de mettre en évidence des effets directs chez l'homme pour des raisons éthiques évidentes, mais des études d'association entre des expositions aux perturbateurs endocriniens et des événements de santé montrent que ces molécules augmentent le risque d'obésité, de maladies cardio-métaboliques, d'altérations neurologiques et neurodégénératives, de certains cancers (dépendants des hormones), d'allergies et de maladies auto-immunes, en plus d'effets plus évidents en termes de réduction de fertilité et de maladies du développement. Bien entendu ces maladies ont des facteurs favorisants nombreux bien au-delà des contaminants chimiques et il est difficile à l'heure actuelle de déterminer la part des perturbateurs endocriniens dans leur prévalence.

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

La prise en compte de nombreux paramètres pour évaluer leur action

Il n'est pas simple de répondre à une question d'apparence simple : les phtalates des bouteilles en plastique peuvent-ils altérer ma santé ? De même, les informations médiatiques sur d'éventuels incidents impliquant des perturbateurs endocriniens oublient souvent de mentionner la complexité de l'exposition aux perturbateurs endocriniens qui conditionne les événements de santé. Les paramètres importants à considérer sont les suivants.

- La dose d'exposition : le concept de « dose qui fait le poison » est toujours d'actualité pour de nombreuses substances auxquelles nous sommes exposés, dont les médicaments. Mais dans le cadre de perturbateurs endocriniens, il a été observé qu'à de faibles doses, c'est-à-dire une contamination environnementale habituelle, des effets significatifs dans certains modèles expérimentaux, notamment lors de périodes de vulnérabilité développementale, sont observés jusqu'à remettre en cause certaines valeurs de limites d'exposition réglementaires (qui ont été plusieurs fois remises en cause par exemple pour le bisphénol A). De plus, il existe des cas où les effets sont plus puissants à des doses faibles qu'ils ne le sont à des doses plus élevées, possiblement par défaut de détection et donc d'activation de la machinerie d'élimination de ces perturbateurs endocriniens. Cette relation entre faible dose et effet du perturbateur (non observé à des doses plus élevées) ne rentre pas dans le concept de « dose qui fait le poison » et est par conséquent appelée « relation

tableau 1

Les principales classes de perturbateurs endocriniens

Classes de perturbateurs endocriniens	Exemples
Plastifiants (composition des polymères ou adjonctions)	Bisphenols, phtalates
Conservateurs/biocides	Parabènes, triclosan
Pesticides	Atrazine, vinclozoline, chlordecone, DDT/DDE, chlorpyrifos
Substances chimiques halogénées (produits volontairement ou involontairement manufacturés)	Dioxines, furanes, PCB, retardateurs de flammes bromés, composés perfluorés
Métaux et ions inorganiques	Cadmium, arsenic, mercure, plomb

dose effet non monotone ». Elle constitue un enjeu rémanent de la toxicologie réglementaire.

● La durée et période d'exposition : de nombreux perturbateurs endocriniens sont non persistants et pourtant du fait de notre exposition continuelle, sont considérés comme des semi-persistants. Ce paramètre constitue un défi pour les toxicologistes, qui disposent rarement de modèles pertinents pour étudier les effets des perturbateurs endocriniens sur le long terme. Plusieurs mécanismes sont toutefois considérés comme pertinents pour expliquer les effets d'une exposition à des perturbateurs endocriniens sur la durée : une modification du métabolisme d'élimination de ces perturbateurs endocriniens, une bioaccumulation dans les tissus gras puis un relargage, une modification de la vulnérabilité des individus (maladies rendant les systèmes de détoxication moins efficaces, moindre processus de réparation…). Dans ce contexte, il est important de noter que de jeunes individus (du fœtus au jeune enfant) sont aussi très sensibles du fait de l'immaturité de leurs défenses vis-à-vis des perturbateurs endocriniens. La période d'exposition est donc aussi un élément clé dans la vie d'un individu, tout comme le statut socioéconomique, vecteur potentiel d'inégalités pouvant accentuer l'effet des perturbateurs endocriniens (ex. : mauvaise alimentation).

● Les effets cocktails : ceux-ci constituent une réalité environnementale (fumée de cigarette, épandage de plus de trente pesticides lors de la culture des pommes…). Certains des perturbateurs endocriniens contenus dans les mélanges auront les mêmes cibles et leurs effets pourront se cumuler. Dans d'autres situations, les différents perturbateurs endocriniens peuvent présenter différentes cibles et conduire à des effets de convergence vers des événements de santé communs (si on imagine, par exemple, des molécules empêchant la sécrétion d'insuline et sa liaison à son récepteur). Ces derniers effets échappent totalement à la réglementation car ils ne résultent pas d'une approche intégrative de l'action des mélanges. Cela est lié à la nature extrêmement variée des mélanges auxquels les populations sont exposées, avec une infinité de possibilités qui rend le travail de toxicologie prédictive pertinent mais complexe.

Conclusion

Couplé au concept de l'exposome (*i. e.* intégration de l'ensemble des expositions sur la vie entière) de Chris Wild [76], le concept de perturbation endocrinienne a conduit à une approche plus systémique de la toxicité, combinant l'épidémiologie, l'expologie (mesure des perturbateurs endocriniens dans l'environnement et les organismes), la toxicologie mécanistique et prédictive (avec l'utilisation de modèles mathématiques et statistiques). Si les perturbateurs endocriniens ont modifié l'approche de recherche des toxicologues, ils ont conduit à l'émergence d'autres concepts potentiellement proches d'un point de vue mécanistique mais sur d'autres événements de santé (perturbations neurologiques, métaboliques), susceptibles de faire évoluer les réglementations dans le futur. Ainsi les mutations de l'ADN ne sont plus le mécanisme principal à envisager pour prédire l'apparition ou l'aggravation d'un cancer ; d'autres cibles doivent être considérées (perturbation métabolique). Ces nouvelles cibles peuvent servir de matrices pour le développement de nouveaux tests à visée réglementaire et contribuer à répondre à la demande citoyenne d'une meilleure protection de l'environnement et de la santé.

Apports et limites de l'épidémiologie

Luc Multigner
Directeur de recherche à l'Inserm, Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset), Inserm U1085, Rennes

Pour comprendre ce que l'épidémiologie en tant que discipline peut apporter ou pas à la problématique des perturbateurs endocriniens (PE), il est important au préalable de clarifier le sens que cette expression recouvre.

Perturbateurs endocriniens : expression et concept

Lors de son apparition en 1991, l'expression « perturbateur endocrinien » faisait référence à un concept déjà présent au sein de la communauté scientifique et forgé au cours des décennies précédentes. Les premières descriptions de substances de synthèse mimant chez les femelles rongeurs la capacité qu'ont les œstrogènes endogènes à déclencher l'œstrus (période de fécondité) datent des années 1930. À l'époque, il s'agissait de trouver, à des fins thérapeutiques, des alternatives aux œstrogènes naturels dont l'obtention exigeait le sacrifice de nombreux animaux. C'est ainsi que furent synthétisées des substances à fort pouvoir œstrogénique, telles que l'éthinylestradiol et le Distilbène, mais aussi à plus faible potentiel œstrogénique, comme les dérivés hydroxylés du diphényle et dont les bisphénols sont les plus emblématiques.

Dès les années 1950 et jusqu'au début des années 1990, de nombreuses substances naturelles (phyto-œstrogènes, mycotoxines…) ou de synthèse à usages variés (traitement des plantes, lutte antivectorielle, industrie…) ont été identifiées comme possédant des propriétés hormonales, *in vitro* ou *in vivo*, et regroupées sous le qualificatif de xéno-hormones. Parallèlement, des études observationnelles montraient que l'exposition des organismes (homme, faune sauvage et domestique) à ces substances pouvait entraîner des conséquences sur leur santé, notamment en portant atteinte à la fonction

de reproduction. Finalement, d'autres travaux de nature expérimentale apportaient des éléments de plausibilité biologique permettant d'établir un lien mécanistique entre les propriétés hormonales de ces substances et leurs effets sanitaires sur des organismes. C'est dans ce contexte de connaissances que l'expression perturbateurs endocriniens est apparue, lors d'une réunion organisée par la fondation privée W. Alton Jones, aux États-Unis. À cette occasion, sous la forme d'une déclaration commune dite de Wingspread, des chercheurs attiraient l'attention sur les substances qui, de par leurs propriétés hormonales, pouvaient perturber le système endocrinien de nombreuses espèces animales y compris l'espèce humaine [8]. Cette déclaration, largement diffusée, a été à l'origine de la sensibilisation de la communauté scientifique et de l'attention des autorités sanitaires pour ces substances. Progressivement, l'expression perturbateur endocrinien s'est répandue dans le langage commun comme synonyme d'une catégorie de substances chimiques.

Initialement, l'expression perturbateur endocrinien s'adressait aux substances qui, tout en interagissant avec les hormones stéroïdiennes sexuelles (estrogènes et androgènes), étaient susceptibles d'affecter l'une des principales fonctions qu'elles régulent, la reproduction. Progressivement, la problématique des perturbateurs endocriniens s'est élargie aux substances pouvant interagir avec l'ensemble des autres hormones quel que soit le système endocrinien dont elles dépendent. En tenant compte que la signalisation hormonale interagit dans un *continuum* avec les autres voies de signalisation d'un organisme (juxtacrine, paracrine, intracrine, exocrine, neurocrine…), le spectre des effets sanitaires potentiels s'est étendu à pratiquement toutes les atteintes des fonctions et des organes. En effet, rares sont les processus physiologiques et physiopathologiques qui ne sont pas soumis directement ou indirectement à l'une de ces signalisations.

La déclaration de Wingspread soulignait également la nécessité de prendre en compte les propriétés hormonales des substances dans le cadre normatif des procédures visant à évaluer les risques sanitaires des substances chimiques. Pour ce faire, il était devenu nécessaire d'aboutir à une définition opérationnelle des perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire à l'énonciation de ses attributs. De nombreuses institutions proposeront alors des définitions.

L'une des premières fut proposée par l'agence de protection de l'environnement des États-Unis en 1995 : « *agent exogène qui interfère avec la synthèse, la sécrétion, le transport, la liaison, l'action ou l'élimination d'hormones naturelles dans le corps responsable du maintien de l'homéostasie, de la reproduction, du développement et ou du comportement* ». Mais c'est celle de l'Organisation mondiale de la santé en 2002 qui a retenu le plus l'attention : un perturbateur endocrinien est « *une substance exogène ou un mélange qui altère la/les fonction(s) du système endocrinien et, par voie de conséquence, cause un effet délétère sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations* ». Une telle définition se caractérise par un contour flou et un vaste périmètre car ni la nature des altérations du système endocrinien ni les effets délétères ne sont précisés. Néanmoins, il en ressort une idée essentielle : l'effet sanitaire doit découler d'une altération du système endocrinien en première intention. Cela implique que, pour qu'une substance soit formellement qualifiée de perturbateur endocrinien, il faut :

i. qu'elle possède une capacité d'interaction avec au moins l'une des composantes du système endocrinien, ce qui équivaut à un mode d'action ;
ii. que l'exposition à cette substance entraîne un effet sur la santé d'un organisme ;
iii. que le ou les modes d'actions attribués à la substance soient effectivement impliqués dans le processus mécanistique – ou mécanisme biologique – conduisant à l'effet sanitaire.

Notons que la notion d'effet sur la santé correspond à un événement délétère selon la définition de l'OMS, mais il n'est pas exclu que l'effet sanitaire puisse être considéré comme bénéfique. C'est le cas de l'éthinylestradiol pour ce qui est de son emploi comme contraceptif, ou bien des phyto-œstrogènes dans l'alimentation et dont leur rôle délétère ou bénéfique est toujours objet de controverses.

À l'expression perturbateur endocrinien se sont ajoutées celles de perturbation endocrine ou perturbation endocrinienne. Pour certains auteurs, cela correspond à un mode d'action et/ou aux effets biologiques immédiats résultant du mode d'action hormonal sans que cela préjuge des conséquences sanitaires. Pour d'autres, ces expressions sont assimilées aux événements de santé. C'est le cas notamment pour les atteintes à la reproduction, comme une infertilité, lorsqu'elles sont rapportées comme étant des effets de perturbation endocrinienne. Pour autant, de nombreuses atteintes de la sphère reproductive peuvent être expliquées par l'exposition à des agents qui ne font pas intervenir un mode d'action hormonal [58]. Quoi qu'il en soit, une perturbation endocrine ou endocrinienne ne correspond à aucune affection ou maladie reconnue.

Le fait que très peu de substances remplissent les trois critères formels d'un perturbateur endocrinien est à l'origine du qualificatif « potentiel » pour celles qui ne remplissent que l'une ou deux de ces conditions. Cependant, cette appréciation étant laissée à une très libre interprétation, il en résulte de multiples listes constituées de centaines, voire de milliers, de substances qualifiées de perturbateurs endocriniens et qui se recoupent très peu. Récemment, dans le cadre de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, l'Anses a commencé un travail visant à aboutir à une classification harmonisée des perturbateurs endocriniens à visée réglementaire en les catégorisant en « avérés », « présumés », « suspectés », « non catégorisé » ou « non perturbateurs endocriniens » [5]. Cette procédure fera

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

Effets du programme PREVED de prévention de l'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse

Marion Albouy-Llaty
Virginie Migeot
Médecins enseignantes-chercheuses en santé publique (épidémiologie et prévention), université de Poitiers, centre d'investigation clinique (CIC) 1402.

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

La vulnérabilité de l'exposition aux perturbateurs endocriniens lors de la grossesse rend essentielle la prévention de cette exposition chez les femmes enceintes. Les objectifs du projet PREVED (Prevention, Pregnancy, Endocrine Disruptor) étaient d'évaluer l'efficacité d'un programme de prévention prénatal afin de faire évoluer connaissances, attitudes et comportements et de diminuer l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Pour cette recherche, quatre phases appelant plusieurs disciplines scientifiques ont été nécessaires [66].

En 2014, une phase partenariale a été mise en place avec un dispositif local (Poitou-Charentes) de recherche interventionnelle en promotion de la santé (DisProSe) comprenant des acteurs de terrain tels que la Mutualité française, l'instance régionale d'éducation et promotion de la santé, une association d'éducation à l'environnement, le service de protection maternelle et infantile ; des décideurs tels que l'agence régionale de santé, la direction régionale de l'aménagement et de l'environnement, la ville de Poitiers ; et des chercheurs en épidémiologie, en toxicocinétique, en sociologie, en biostatistiques et en sciences économiques.

En 2015, une phase de revue de la littérature et d'études qualitatives auprès de la population cible [65, 67] et des professionnels de la périnatalité et de l'éducation en santé [2] a été opérée afin d'appréhender les connaissances, attitudes et comportements des femmes enceintes en matière d'exposition aux perturbateurs endocriniens. Ces deux phases ont permis le développement de l'intervention, selon le modèle psychosocial *health belief model*. L'intervention était composée d'un programme de trois ateliers collectifs de santé environnementale, de deux heures chacun, animés par des professionnels formés sur la qualité de l'air intérieur, les aliments et leurs emballages et les produits de soins corporels. Les principales fonctions clés de l'intervention étaient un partage d'expériences entre participants et un processus éducatif par étapes.

En 2016, une phase de planification de l'évaluation de l'intervention a été réalisée avec les développements et validations de techniques analytiques performantes pour le dosage de perturbateurs endocriniens [40] et d'un questionnaire psychosocial PREVED composé de trente-trois questions [66]. Dans ce questionnaire, la perception des risques liés aux perturbateurs endocriniens a été explorée *via* la gravité et la vulnérabilité perçues. Un essai contrôlé randomisé en trois bras (brochure seule, programme dans un lieu non contextualisé, programme dans un lieu contextualisé au sein d'un logement pédagogique) a été protocolisé et des observations du contexte de mise en œuvre du programme ont été menées [33].

Une fois le programme implémenté, la dernière phase a consisté en son évaluation. Entre 2017 et 2020, 258 femmes ont été recrutées au début de leur grossesse, puis suivies jusqu'à un an après l'accouchement. Nous analysons actuellement les critères de jugement que sont le pourcentage de participantes déclarant consommer des produits alimentaires manufacturés ou industriels, les scores moyens psychosociaux (de perception des risques, de croyance en l'action), les concentrations urinaires en perturbateurs endocriniens étudiés (bisphénol A et ses dérivés, parabènes), les concentrations de ces perturbateurs endocriniens observées dans le colostrum, et le pourcentage de femmes qui déclarent préférer utiliser des produits de soins personnels sans parabènes.

En 2022, huit ans après son démarrage grâce à la Fondation de France, les résultats de cette recherche interventionnelle seront disponibles et permettront de connaître l'impact d'un programme d'éducation pour la santé environnementale et, surtout, de déterminer ses fonctions clés afin de le transférer dans d'autres contextes, dans le cadre des politiques régionales de promotion de la santé environnementale périnatale.

appel à l'élicitation, une méthode basée sur l'addition du jugement individuel sur chacun des trois critères au sein d'un collectif d'experts aboutissant à la distribution d'un score décrivant l'opinion du groupe, et son incertitude.

Contribution de l'épidémiologie

Comment l'épidémiologie peut répondre à la problématique des perturbateurs endocriniens qui concerne une myriade de substances dont tant leurs effets sanitaires que leurs modes d'actions peuvent être extraordinairement divers et pour lesquels il n'y a pas de consensus ?

L'épidémiologie est une discipline qui s'attache à décrire les états de santé dans le temps et l'espace (épidémiologie descriptive), à identifier les facteurs qui conditionnent leurs survenues et leurs variabilités temporo-spatiales (épidémiologie étiologique) et à montrer que la réduction de l'un de ces facteurs permet de réduire la prévalence ou l'incidence des états de santé liés à ce facteur (épidémiologie interventionnelle). De par ses objectifs, l'épidémiologie n'est pas destinée, et de toute manière n'en a pas les outils, à identifier les processus biologiques sous-tendus.

Peu de temps après l'apparition de l'expression perturbateur endocrinien, en 1991, l'épidémiologie est intervenue pour décrire des variations temporelles de prévalence ou d'incidence d'indicateurs de santé

susceptibles d'être influencés par ces substances. Cela a été initialement le cas concernant les variations séculaires des caractéristiques du sperme, suggérant à son tour un déclin de la fertilité masculine. Il était déjà bien établi que les œstrogènes endogènes jouent un rôle clé dans la différentiation des gonades au cours de la vie embryonnaire et fœtale, et de ce fait conditionnent le nombre de cellules germinales à l'âge adulte. Par ailleurs, l'idée prévalait comme quoi nous vivions dans un environnement considéré comme une mer virtuelle d'œstrogènes synthétiques ou naturels, conséquence de l'activité humaine et des modes alimentaires [71]. Au-delà des controverses toujours présentes sur la réalité d'un déclin séculaire de la qualité séminale, force est de constater qu'il n'est toujours pas possible d'attribuer formellement aux perturbateurs endocriniens un rôle dans cette évolution. Non pas que cela ne soit pas biologiquement plausible, mais surtout parce qu'on ne sait toujours pas à quels perturbateurs endocriniens on pourrait l'attribuer. Depuis, l'augmentation de la prévalence ou de l'incidence de nombreuses maladies chroniques a été régulièrement attribuée, au moins en partie, aux perturbateurs endocriniens. Non seulement il faut veiller à ne pas confondre corrélation et association, mais aussi garder à l'esprit que dans l'état actuel des connaissances de telles études descriptives ne peuvent être que génératrices d'hypothèses.

C'est à l'épidémiologie étiologique de tester de telles hypothèses, moyennant des études d'association en s'adressant à l'une des trois prémisses permettant à une substance donnée d'être qualifiée de perturbateur endocrinien : est-ce que l'exposition à une substance donnée est associée à un événement de santé ou à un effet sanitaire (ii) ? Quand bien même la réponse à cette interrogation serait affirmative, le qualificatif de perturbateur endocrinien ne devrait être attribué à la substance que si les deux autres prémisses (i) et (iii) s'avèrent être également exactes. Pour ce qui est de l'épidémiologie interventionnelle, elle a toute sa place à condition que le lien entre l'agent exposant et l'événement de santé soit bien établi. Ce qui compte, c'est de se prémunir de la survenue d'un effet indésirable et ce quel que soit le ou les mécanismes biologiques pouvant l'expliquer.

Faire une synthèse des conclusions des études épidémiologiques, notamment à visée étiologique, sur les perturbateurs endocriniens nécessiterait un développement peu compatible avec la longueur du présent texte. Des certitudes, c'est-à-dire répondant aux trois critères énoncés ci-dessus, nous n'en avons que pour un nombre réduit de substances chimiques. Il s'agit pour la plupart de substances interdites de nos jours et dont les effets chez l'homme ont été constatés à des niveaux élevés d'exposition (Distilbène, DDT…). Pour d'autres substances chimiques, les études épidémiologiques aboutissent à des conclusions divergentes ou leurs mécanismes d'action hormonal ne sont pas totalement bien établis. De telles incertitudes, plus ou moins importantes selon les substances chimiques, justifient amplement la poursuite des recherches sur ce qu'il est convenu d'appeler perturbateurs endocriniens potentiels.

Ceux-ci sont extrêmement nombreux, on y est souvent exposé de manière simultanée à de faibles niveaux d'exposition, et les périodes de la vie où ils exercent préférentiellement leurs effets sur la santé sont variables. Tout cela rend particulièrement complexe l'évaluation des expositions et de ce fait incertaines les associations qui en découlent au regard des événements de santé étudiés. Des initiatives ont été entreprises pour regrouper des perturbateurs endocriniens et ainsi les étudier d'une manière agrégée. Idéalement, cela devrait se faire en tenant compte de leurs modes d'actions, mais c'est rarement le cas. Plus fréquents sont les regroupements par famille chimique (par exemple les phénols) ou par catégorie d'usages (par exemple les pesticides). Cependant, il en résulte des groupes très hétérogènes car les substances qui les composent n'ont pas toutes des propriétés hormonales identifiées et, parmi ces dernières, les modes d'actions sont également hétéroclites.

La science qui s'est construite autour des perturbateurs endocriniens navigue entre démarches scientifiques rigoureuses et interprétations hâtives voire simplistes. Il en résulte une image qui fait penser à la citation du célèbre photographe Ansel Adams : « *Il n'y a rien de pire qu'une image nette d'un concept flou.* » La problématique des perturbateurs endocriniens est complexe par nature et, au-delà de la légitime controverse scientifique, elle gagnerait en clarté si les choses étaient nommées de manière moins équivoque. L'approche épidémiologique aurait alors toute sa place pour éclairer la problématique fort complexe des perturbateurs endocriniens en y apportant les éléments de réponses qui lui reviennent.

Réglementation

Les perturbateurs endocriniens ont fait l'objet de réglementations coordonnées aux niveaux national, européen et international, pour minimiser l'exposition humaine et de l'environnement.

La prise en charge institutionnelle des perturbateurs endocriniens : du soutien à la recherche et à la réglementation

Annabelle Demy
Doctorante, université de Rennes 1, laboratoire Arènes, UMR F6051, EHESP, CNRS, Inserm, Irset, UMR F1085

La prise en charge des perturbateurs endocriniens par les autorités publiques a commencé dans les années 1990 aux États-Unis, puis en Europe et au Japon. Les premières mesures visaient à apporter un soutien institutionnel et financier au domaine de la recherche. Rapidement, la révision des réglementations et des procédures de test préalable à la mise sur le marché est devenue un enjeu. Les pays se sont coordonnés au sein de différentes organisations internationales pour faire des perturbateurs endocriniens une catégorie de substances gouvernable au même titre que d'autres catégories de substances dangereuses.

L'organisation et la coordination de la recherche

En 1995 le Congrès américain discute de la révision de la réglementation sur les pesticides. Il auditionne T. Colborn, A. Soto et F. Vom Saal, les scientifiques à l'origine de l'hypothèse de la perturbation endocrinienne, qui font part de leurs travaux et suggèrent que l'Environmental Protection Agency (US EPA) mène des recherches sur le sujet. Avec le vote du Food Quality Protection Act en 1996, l'US EPA est chargée de mettre en place un programme de recherche et de détection des perturbateurs endocriniens : l'Endocrine Disruptors Screening Program (EDSP). Entre 1999 et 2009, l'EDSP est financé à hauteur de 86,6 millions de dollars. Parallèlement le National Research Council (NRC) est mandaté pour la rédaction d'un rapport scientifique. Selon J. Reisa, directeur des études environnementales au NRC, les controverses entre les toxicologues critiquant l'hypothèse de la perturbation endocrinienne et les biologistes endocrinologues à l'origine de celle-ci retardent le rapport, qui sera publié en 1999 avec deux ans de retard [52].

En Europe, la prise en charge institutionnelle des perturbateurs endocriniens débute en 1996 avec la conférence de Weybridge, organisée par la Commission européenne et un réseau de chercheurs travaillant principalement sur la reproduction masculine, qui s'est constitué dans les années 1990 autour du chercheur danois N. Skakkebaek. Entre 1997 et 1999, la Commission européenne et des experts des États membres travaillent à la définition d'une stratégie communautaire sur les perturbateurs endocriniens pour coordonner les recherches et proposer une liste de substances concernées. Entre 1996 et 2002, 20 millions d'euros ont été alloués à la recherche sur le sujet [24].

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

Parallèlement, au Japon, suite à un rapport de l'agence de l'environnement de 1997, listant 67 substances suspectées d'interférer avec les hormones sexuelles, les autorités japonaises financent les recherches sur les perturbateurs endocriniens à hauteur de 152 millions de dollars (18 milliards de yens). Le ministère de l'Environnement japonais incite également les chercheurs à initier et participer à des collaborations internationales avec les États-Unis et les pays européens, notamment avec l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).

Le soutien institutionnel de la recherche publique sur les perturbateurs endocriniens est suivi de l'implication des principaux industriels de la chimie, qui souhaitent approfondir le sujet et anticiper de potentielles réglementations défavorables à leur production. L'American Chemistry Council (AAC), la Japan Chemical Industry Association (JCIA) et l'European Chemical Industry Council (Cefic) financent un programme de recherche sur ce qu'ils préfèrent appeler les *hormonally active agents* : la Long Range Research Initiative (LRI). Entre 1999 et 2004, 100 millions de dollars [38] y sont dédiés.

Élaboration de tests et réglementation

Parallèlement, l'OCDE devient une arène de discussion internationale privilégiée. Depuis les années 1980, alors que de nombreux pays adoptaient des lois requérant l'évaluation préalable des dangers des substances chimiques mises sur le marché, cette organisation a développé un système d'acceptation mutuelle des données de sécurité sur les produits : tous les pays signataires doivent accepter les études de sécurité des produits faites dans des laboratoires extranationaux, si celles-ci ont été réalisées selon les lignes directrices d'essai standardisées de l'OCDE et les bonnes pratiques de laboratoire. Les experts de l'OCDE et des États membres valident ensemble des lignes directrices d'essai pour tout un spectre d'effets néfastes, allant de l'irritation des yeux à la reprotoxicité, et les rendent accessibles gratuitement. Les pays, en fonction de leurs dispositifs réglementaires, ont ensuite le choix de demander ces tests aux industriels.

En 1998, ce système commençait à être institutionnalisé et c'est ce qui explique que les pays aient décidé de développer leur coordination au sein de l'OCDE. Dès les années 2000 ils ont cherché à développer et valider des tests d'identification des perturbateurs endocriniens. Ils ont d'abord amélioré des tests utilisés de longue date, comme le test utérotrophique ou le test Hershberger[1] sur rongeurs, puis en ont développé de nouveaux en partenariat avec les instituts techniques et les universités des États membres, comme les tests sur poissons-zèbres développés à l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) et au Museum national d'histoire naturelle. Par ailleurs, depuis une quinzaine d'années, les autorités nationales et internationales ont développé un ensemble de dispositifs pour inciter au développement et à l'utilisation de méthodes alternatives à l'expérimentation animale : des financements, des réglementations comme l'interdiction de l'expérimentation animale pour les produits cosmétiques, ou encore de nouveaux arrangements institutionnels comme le Centre européen de validation des méthodes alternatives (ECVAM).

À la fin des années 1990, le réseau grandissant de chercheurs et de régulateurs travaillant sur les perturbateurs endocriniens a cherché à stabiliser une définition commune des perturbateurs endocriniens ainsi qu'à faire un état de la science pour structurer le domaine. L'Organisation mondiale de la santé est apparue comme l'instance pertinente pour élargir la participation à des chercheurs de pays non membres de l'OCDE et légitimer ce nouveau domaine de recherche. Le rapport *Global Assesment of the State-of-the-science on Endocrine Disruptors* est préparé par T. Damstra (de l'OMS, ayant travaillé auparavant au National Institute of Environmental Health [NIEHS] américain), S. Barlow (toxicologue ayant travaillé au Department of Health britannique), A. Bergman (spécialiste suédois en chimie environnementale), R. Kavlock (de l'US EPA) et G. Van der Kraak (spécialiste canadien en écotoxicologie, aussi signataire de la déclaration de Wingspread en 1991). Au total, une cinquantaine de chercheurs du monde entier y participent. Le rapport est publié en 2002 et la définition des perturbateurs endocriniens adoptée par ces chercheurs devient une référence.

La prise en compte des perturbateurs endocriniens dans les réglementations

Dans les années 2000, alors que la Commission européenne et les pays membres réfléchissent à une réforme du système de réglementation des produits chimiques en Europe, un ensemble d'organisations non gouvernementales y voit une opportunité politique pour réglementer les perturbateurs endocriniens. Les principales organisations de défense des intérêts de l'industrie chimique (ACC, Cefic, etc.) s'y opposent, et la Commission juge que les perturbateurs endocriniens ne sont pas une catégorie assez claire, comparée aux cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques (CMR) ou aux persistants, bioaccumulables, toxiques (PBT), pour les intégrer dans les substances hautement préoccupantes (SVHC) du système d'encadrement des produits chimiques REACH. Le règlement est finalement adopté en 2006 et ne prévoit pas de spécification juridique pour les perturbateurs endocriniens.

Trois ans plus tard, en 2009, le règlement sur les produits phytosanitaires mentionne explicitement la perturbation endocrinienne comme un danger justifiant

1. Deux types réglementaires existent pour mesurer une activité œstrogénique ou androgénique. Le test utérotrophique chez la souris ou le rat consiste à mesurer l'augmentation du poids de l'utérus après trois à sept jours de traitement par le produit dont l'activité œstrogénique est à tester. Le test de Hershberger chez le rat consiste à mesurer l'augmentation du poids d'organes comme le gland pénien, les vésicules séminales ou la prostate ventrale après dix jours de traitement par un produit dont l'activité androgénique est à tester.

l'interdiction de mise sur le marché d'un produit. L'enjeu de développement et de validation de tests réglementaires d'identification des perturbateurs endocriniens devient d'autant plus pressant. Les autorités réglementaires nationales des pays européens, le Joint Research Center de l'Union européenne (JRC) et les autorités américaines, canadiennes, japonaises et australiennes poursuivent leurs rencontres à l'OCDE pour développer des méthodes à visée réglementaire.

L'opérationnalisation des réglementations dépend en grande partie de ce travail et l'enjeu commun des régulateurs et des chercheurs, financés tant par le public que par le privé, devient de développer des tests pertinents et réalisables dans un temps et à des coûts raisonnables. Par exemple, en 2009, les régulateurs de l'US EPA et de l'agence de santé publique néerlandaise (RIVM) décident de porter à l'OCDE une méthode développée en partenariat avec les industriels dans le cadre de l'International Life Sciences Institute (ILSI), financé par Bayer, Syngenta et Dow Chemical notamment. La méthode Extended-One Generation Reproductive Toxicity Study (EOGRTS) a initialement été développée pour remplacer la Test Guideline OCDE 416 Two Generation Reproductive Toxicity, mais elle est devenue une méthode de référence en matière d'identification des perturbateurs endocriniens car elle prévoit la mesure d'un ensemble d'indicateurs de la perturbation endocrinienne. Les experts de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) et les experts suédois étaient d'abord contre la suppression de l'observation des effets sur la deuxième génération d'animaux, qui représentait un risque de passer à côté d'effets néfastes [69]. Mais, en 2015, l'ECHA a fait de l'EOGRTS la méthode de référence à utiliser dans REACH pour la reprotoxicité. Et elle est considérée aujourd'hui par beaucoup de chercheurs et de régulateurs des perturbateurs endocriniens comme un *gold standard*. La validation de tests standards par les différentes autorités nationales à l'OCDE puis leur intégration dans les dispositifs réglementaires nationaux ou européens sont un enjeu important pour la réglementation des produits chimiques, d'autant qu'il manque encore des tests spécifiques aux perturbateurs endocriniens [30].

Depuis 2017, la Commission européenne s'est engagée dans le financement d'un programme de 50 millions d'euros pour développer des tests et ainsi élargir le « catalogue », et pallier le manque de méthodes standardisées pour les effets néfastes comme les troubles métaboliques, neurodéveloppementaux et de reproduction féminine (cluster EURION). Il s'agit par ailleurs d'inciter au développement de méthodes moins dépendantes de l'expérimentation animale.

Parallèlement, les autorités nationales continuent à développer des programmes pour permettre, à terme, la diminution de l'exposition des populations à ces substances. Dans le cadre de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE), la France finance une plateforme publique-privée de prévalidation des tests (PEPPER) dans le but d'accélérer le processus de validation de l'OCDE, qui prend généralement dix ans. L'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses), quant à elle, est chargée d'élaborer une liste des perturbateurs endocriniens selon le degré de certitude (avéré, présumé, suspecté). L'agence de protection de l'environnement danoise finance des campagnes de prévention auprès des femmes enceintes. Et les autorités canadiennes (Health Canada) et américaines (NIEHS) demandent à leurs régulateurs de se tenir informés des avancées européennes en matière de perturbateurs endocriniens. Ils le font notamment en participant aux panels d'experts internationaux des projets européens, comme le cluster EURION.

La prise en charge institutionnelle des perturbateurs endocriniens doit donc en grande partie s'appuyer sur un réseau de chercheurs engagés dans l'expertise et soucieux de réformer la toxicologie réglementaire pour qu'elle puisse rester en phase avec son ambition de protection de la santé et de l'environnement.

La réglementation en vigueur

Cécile Michel
Chef de l'Unité d'évaluation des substances chimiques, Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses)

Selon la définition réglementaire acceptée internationalement, les perturbateurs endocriniens sont des substances qui interfèrent avec le fonctionnement hormonal des hommes et des animaux, entraînant alors des effets délétères sur ces organismes ou impactant la survie de l'espèce. L'exposition aux perturbateurs endocriniens peut provenir de différentes sources, telles que les aliments ou les produits de consommation courante. En Europe, les risques chimiques sont gérés en fonction des usages. Aussi, il existe différentes approches réglementaires pour gérer les risques posés par les perturbateurs endocriniens, car les réglementations sectorielles ont été élaborées indépendamment, en fonction de considérations spécifiques et dans des temporalités différentes.

De la définition OMS/IPCS à la réglementation européenne

La définition de l'Organisation mondiale de la santé des perturbateurs endocriniens est le socle commun aux législations de l'Union européenne pour traiter cette problématique scientifique et sociétale. En 2002, le Programme international sur la sécurité chimique (IPCS) de l'OMS proposait une définition des pertur-

bateurs endocriniens qui fait consensus aujourd'hui : « *Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène qui altère la (les) fonction(s) du système endocrinien et provoque par conséquent des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou de (sous-) populations* » ; et : « *Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène qui possède des propriétés susceptibles d'entraîner des perturbations endocriniennes chez un organisme intact, ou sa descendance ou des (sous-) populations.* »

Cette définition fournit la base des critères utilisés pour identifier les perturbateurs endocriniens dans le cadre du règlement sur les produits phytopharmaceutiques (UE) n° 1107/2009 (PPR) et du règlement sur les produits biocides (UE) n° 528/2012 (BPR), mais aussi pour identifier les substances extrêmement préoccupantes pour la santé humaine et/ou l'environnement en raison de leurs propriétés de perturbation endocrinienne en vertu de la législation sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des produits chimiques (REACH, règlement [UE] n° 1907/2006).

En effet, après des années de débat, la Commission européenne a proposé, en juin 2016, des critères fondés sur les dangers pour identifier les perturbateurs endocriniens utilisés comme ingrédients actifs biocides ou pesticides (règlement délégué 2017/2100 de septembre 2017 et règlement 2018/605 de la Commission du 19 avril 2018 respectivement), inspirés de la définition OMS/IPCS.

Dans ces deux règlements, une substance doit être considérée comme perturbateur endocrinien si elle répond à tous les critères suivants, sauf s'il existe des preuves démontrant que les effets indésirables identifiés ne sont pas pertinents pour l'homme ou au niveau de la (sous-) population pour les organismes non cibles :

- il présente un effet indésirable sur un organisme intact ou sa descendance ou dans des organismes non cibles, qui est une modification de la morphologie, de la physiologie, de la croissance, du développement, de la reproduction ou de la durée de vie d'un organisme, d'un système ou d'une (sous-) population qui se traduit par une altération de la capacité fonctionnelle, une altération de la capacité à compenser un stress supplémentaire ou une augmentation de la sensibilité à d'autres influences ;
- il a une activité endocrinienne (ou un mode d'action [MoA] endocrine) ;
- l'effet indésirable est une conséquence du mode ou mécanisme d'action endocrinien.

Il est important de noter que, par rapport à la définition de l'OMS/IPCS, il n'y a qu'une seule catégorie : les perturbateurs endocriniens potentiels ne sont pas mentionnés. La définition introduit également le concept d'organismes non cibles propre aux biocides et aux pesticides. Aussi les substances conçues pour réguler les organismes cibles par le biais du MoA endocrinien (par exemple anti-ecdysone, phéromones) ne seront pas identifiées comme perturbateurs endocriniens. Cette définition conduit également à distinguer les perturbateurs endocriniens pour la santé humaine de ceux des espèces environnementales (autres que les organismes cibles).

Les difficultés inhérentes à ces définitions

La définition de l'OMS/IPCS sur laquelle est basée la définition de l'Union européenne pour les produits phytopharmaceutiques et les produits biocides a des implications importantes en termes de réglementation [48]. En effet, quelques mots-clés sont sujets à interprétation. Un certain nombre de termes peuvent également donner lieu à des interprétations divergentes, en particulier le terme « organisme intact ». Certains considèrent que les effets indésirables doivent être observés sur des modèles *vivo* non génétiquement ou physiologiquement modifiés ou sur des populations (humaines ou animales) saines. D'autres ont une interprétation plus large, considérant que des modèles *vivo* construits dans ce but (test utérotrophique ou de Hershberger par exemple) peuvent être utilisés.

L'inclusion du concept d'« effet indésirable » dans la définition a conduit à différents débats (puissance, seuil existant ou dose sûre, relation dose-réponse non monotone) qui questionnent notre capacité à identifier une dose en dessous de laquelle les modulations hormonales observées pourraient être considérées comme de l'adaptation physiologique au stress plutôt que comme les prémices d'effets néfastes (à long terme). Autrement dit, un défi pour l'évaluation des risques est de savoir si les effets d'un perturbateur endocrinien sont considérés comme ayant un seuil ou non, et si cela peut être établi à l'aide de la méthodologie d'évaluation actuelle.

En l'absence de consensus scientifique sur la question du seuil, les options politiques pour la gestion des perturbateurs endocriniens comprennent soit une approche générique de la gestion des risques avec dérogations (comme pour la protection des végétaux et les produits biocides), soit l'évaluation d'un risque spécifique au cas par cas. Il n'existe que quelques exemples d'évaluations des risques fondées sur des propriétés de perturbation endocrinienne. Dans ce nombre limité de cas, les risques ont été identifiés selon l'approche standard d'évaluation des risques basée sur le dépassement d'un seuil de sécurité pour les paramètres, qui n'étaient pas nécessairement spécifiques à la perturbation endocrinienne. Les orientations réglementaires ne spécifient pas comment les propriétés dose-réponse potentielles, sans seuil et non monotones des perturbateurs endocriniens, doivent être prises en compte dans une évaluation des risques, sauf par l'inclusion éventuelle de facteurs d'incertitude supplémentaires définis au cas par cas.

Dans l'Union européenne, il a été considéré que l'incertitude autour de la question de l'identification d'une dose sûre justifie de réglementer les perturbateurs endocriniens avec une approche basée sur le danger

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

plutôt qu'une approche basée sur les risques. Les pesticides et biocides identifiés comme des perturbateurs endocriniens et les autres produits chimiques dans le cadre de la législation sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des produits chimiques (REACH) sont de préférence interdits (substances non approuvées sous PPR et BPR[1]), identifiées comme très préoccupantes (SVHC[2]) et soumises à autorisation sous REACH.

Pour réglementer, des données et des méthodes d'essai appropriées sont nécessaires

Au-delà des différences concernant la manière dont les perturbateurs endocriniens voient leurs usages modifiés, limités ou interdits selon les réglementations, il existe des différences dans les exigences en matière de données entre les différents secteurs.

De nombreux textes législatifs spécifiques à un secteur et à un produit ont des dispositions en place pour faire face aux risques posés par les substances dangereuses, dont les perturbateurs endocriniens, mais n'exigent pas la production des données de toxicité nécessaires pour identifier leur danger. Certaines législations sectorielles s'appuient principalement sur REACH pour identifier les perturbateurs endocriniens (par exemple, le règlement sur les dispositifs médicaux et la directive-cadre sur l'eau), tandis que d'autres ont des exigences différentes en matière de données mais ne traitent pas encore spécifiquement des perturbations endocriniennes (comme les règlements sur les matériaux en contact avec les aliments et sur les produits cosmétiques). Il peut donc être nécessaire de renforcer les liens entre la législation qui comprend des dispositions visant à créer les données sur les substances, telles que REACH, et la législation spécifique au secteur et au produit qui s'appuie sur ces données à des fins de gestion des risques. Les possibilités d'améliorer le partage des données entre les législations devraient également être explorées. Dans un premier temps, il faut surtout doter les réglementations exigeant des données de danger sur les substances chimiques de tests permettant de renseigner la problématique de la perturbation endocrinienne.

Le constat sur la capacité à identifier des perturbateurs endocriniens

En 2002, le premier exercice jamais réalisé par la Commission européenne pour établir une liste prioritaire de substances à évaluer plus avant pour leurs propriétés de perturbation endocrinienne a conduit à identifier 435 substances (sur 553) dont les données étaient insuffisantes pour être en mesure de finaliser cette tâche. L'entrée en vigueur de REACH n'a pas permis d'inverser cette tendance puisque, lors de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 1 (SNPE1, 2014-2018), l'Anses a conclu que, dans près de deux tiers des cas, des données supplémentaires étaient nécessaires [56].

Les annexes de REACH rassemblant les études nécessaires à l'enregistrement des substances chimiques ne permettent pas l'identification des perturbateurs endocriniens car les données relatives à cette classe de danger (effet néfaste et/ou MoA) sont la plupart du temps limitées ou inexistantes. Cela est particulièrement vrai pour les tests dits « mécanistiques », qui peuvent déterminer une activité endocrinienne spécifique, et qui ne sont actuellement requis dans aucun des instruments législatifs qui contiennent des dispositions sur la soumission de données. À ce jour, seules douze substances ont été identifiées comme perturbateurs endocriniens pour l'environnement et sept comme perturbateurs endocriniens pour la santé humaine au titre de REACH, deux étant communes aux deux listes (au total, dix-sept substances). La plupart d'entre elles sont des produits chimiques bien connus, tels que le bisphénol A (BPA), des dérivés de phénols ou des phtalates, disposant d'une grande quantité de données, d'études réglementaires mais surtout de littérature scientifique.

Face à ce constat, la Commission européenne a entrepris une remise à jour des exigences de certains règlements, dont REACH, afin de renforcer les exigences réglementaires permettant de documenter la perturbation endocrine pour les substances mises sur le marché européen.

Structuration des exigences de tests

Les lignes directrices de l'OCDE ne sont actuellement pas suffisantes pour couvrir toutes les manières dont le système endocrinien pourrait être perturbé, ce qui limite donc la capacité à identifier les perturbateurs endocriniens. Une combinaison de méthodes d'essai est généralement nécessaire pour générer des données pertinentes à la fois sur l'effet indésirable et sur l'activité endocrinienne, et qui peuvent ensuite être utilisées pour identifier une substance en tant que perturbateur endocrinien. Le groupe de travail sur les tests et l'évaluation des perturbateurs endocriniens (EDTA) a initialement mis l'accent sur les voies œstrogèniques, androgèniques, de stéroïdogenèse et des hormones thyroïdiennes. Quarante-deux documents guides OCDE et six provenant de l'agence de protection de l'environnement des États-Unis (US-EPA) sont actuellement disponibles et répartis en cinq niveaux (cadres conceptuels), depuis les études *in vitro* (niveau 2), permettant de tester un mécanisme endocrine précis, aux études *in vivo* (niveau 5), permettant de mettre en évidence les effets néfastes. Le guide (GD 150) [62], publié en 2012 et mis à jour en 2018, fournit des conseils pour analyser les résultats des tests standards, les preuves d'un MoA endocrinien et les effets néfastes sur les organismes entiers, l'approche intégrée des tests et

1. Réglementation des produits phytopharmaceutiques (UE) n° 1107/2009 et règlement sur les produits biocides (UE) n° 528/2012.
2. *Substances of very high concern*.

de l'évaluation, l'extrapolation interspécifique et une description générale de chaque document guide de test normalisé. Ce sont des études suivant ces lignes directrices qui sont requises dans les réglementations qui contiennent des dispositions sur la soumission de données.

Au-delà de l'existence des tests adéquats, les limites et les difficultés rencontrées pour tester des perturbateurs endocriniens sont décrites depuis longtemps [60], en particulier en considérant qu'il faut tester de faibles doses pour voir les modulations endocriniennes pertinentes, et des doses élevées (ou plus préférentiellement une période de traitement longue) pour identifier les effets indésirables. Cela est en contradiction avec la pression autour de la réduction des tests sur les animaux (3 R)[3]. De plus, aucun des tests normalisés par l'OCDE ne couvre toutes les fenêtres critiques.

En Europe, l'identification des perturbateurs endocriniens sous PPR et BPR[4] se fait *via* le guide méthodologique pour la mise en application des critères de dangers nécessaires à l'identification des perturbateurs endocriniens. Ce guide a été rédigé par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA), avec l'aide du Centre commun de recherche de la Commission européenne (JRC). Il s'agit aujourd'hui du guide le plus avancé au niveau européen pour l'identification du caractère « perturbateur endocrinien » d'une substance. Ainsi, même s'il ne concerne réglementairement que les substances actives biocides et phytopharmaceutiques, les concepts définis peuvent s'appliquer aux autres substances chimiques, telles que celles régies par le règlement REACH.

Quel que soit le cadre normatif utilisé, il s'agit d'identifier des couples néfastes/mode d'action pour répondre à la définition OMS et à sa traduction européenne.

Conclusions

Actuellement, différents règlements européens tirent des conséquences réglementaires pour des substances chimiques dont la caractérisation du danger conduit à considérer qu'elles répondent à la première partie de cette définition de l'OMS, tels que REACH et des règlements sectoriels BPR et PPR. Ces conséquences sont variées suivant le règlement considéré (non-autorisation, encadrement des usages).

Pour être identifiée « perturbateur endocrinien », une substance doit répondre à la définition de perturbateur endocrinien telle qu'admise au niveau européen, c'est-à-dire que les données disponibles pour cette substance doivent permettre l'identification d'un effet néfaste sur un organisme intègre, d'un mode d'action « perturbateur endocrinien » et d'un lien de plausibilité biologique entre les deux. Il faut aussi démontrer la pertinence pour l'homme ou pour une population des effets observés sur des modèles animaux ou cellulaires. S'agissant du règlement REACH, au-delà de la caractérisation du danger « perturbateur endocrinien », une démonstration d'un niveau de préoccupation équivalent à des effets cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) doit être effectuée pour que la substance soit listée – et donc gérée – comme une substance extrêmement préoccupante (SVHC).

Les essais réglementaires concernant les produits chimiques reposent principalement sur l'utilisation des lignes directrices de l'OCDE, qui ne sont actuellement pas suffisantes pour étudier les différentes manières dont le système endocrinien pourrait être perturbé, ce qui limite donc la capacité à identifier les perturbateurs endocriniens. Une combinaison de méthodes d'essai est généralement nécessaire pour générer des données pertinentes à la fois sur l'effet indésirable et sur l'activité endocrinienne, données utilisées *in fine* pour identifier une substance en tant que perturbateur endocrinien. Cependant, ces données, même incomplètes, ne sont actuellement requises dans aucun des instruments législatifs qui contiennent des dispositions sur la soumission de données. Cette lacune a été reconnue et des travaux sont en cours pour mettre à jour les exigences en matière de données en vertu du règlement sur les produits phytopharmaceutiques, du règlement sur les produits biocides et de REACH.

De nombreux acteurs ont critiqué le manque d'approche horizontale pour identifier les perturbateurs endocriniens en Europe. Cette stratégie initiale prévoyant des critères horizontaux inter-réglementation a bloqué la Commission européenne pendant de nombreuses années, les contraintes inhérentes à chaque réglementation étant incompatibles. Les critères permettant de les identifier dans le cadre du règlement sur les produits phytopharmaceutiques et du règlement sur les produits biocides ont représenté la première formalisation réglementaire de structuration des études à effectuer et de leur interprétation. La volonté européenne d'améliorer le cadre réglementaire actuel pour la protection de la santé humaine et environnementale au regard des perturbateurs endocriniens a été réaffirmée dans sa récente « Stratégie pour la durabilité dans le domaine des produits chimiques. Vers un environnement exempt de substances toxiques ». Cette stratégie européenne prévoit d'établir un système juridiquement contraignant d'identification des dangers liés aux perturbateurs endocriniens, sur la base de la définition de l'OMS et en s'appuyant sur les critères déjà définis pour les pesticides et les biocides, et de l'appliquer dans l'ensemble de la législation [20]. La création d'un critère de danger « perturbateur endocrinien » dans le règlement n° 1272/2008 (dit CLP) du Parlement européen, relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges, assurera leur encadrement réglementaire efficace.

3. Élaborée en 1959, la règle des 3 R constitue le fondement de la démarche éthique appliquée à l'expérimentation animale en Europe et en Amérique du Nord. Ses prescriptions accompagnent tout projet de recherche qui utilise des animaux.

4. *Pharmaceutical Products Regulation* et *Biocidal Products Regulation*.

Perturbateurs endocriniens : enjeux de la réglementation européenne

Rémy Slama
Inserm, Institut pour l'avancée des biosciences (IAB, centre de recherche Inserm-CNRS-université de Grenoble), équipe d'épidémiologie environnementale appliquée au développement et à la santé respiratoire, Grenoble

En 1991, la conférence de Wingspread (États-Unis) a défini le concept de perturbation endocrinienne, soulignant que « *de nombreux composés introduits dans l'environnement par l'activité humaine sont capables de perturber le système endocrinien des animaux* […] *et des humains. La perturbation endocrinienne peut être profonde du fait du rôle crucial joué par les hormones dans le contrôle du développement* ». Les enjeux de ce concept pour la gestion des risques tiennent à la multiplicité des substances susceptibles d'être des perturbateurs endocriniens (une douzaine officiellement reconnues dans l'Union européenne, plusieurs centaines de substances « candidates »), à la gravité des effets adverses potentiellement induits, notamment dans le cas d'expositions durant la gestation et l'enfance [30], à la généralisation des expositions en population générale par de nombreux secteurs d'activité, à l'absence de plausibilité biologique concernant l'existence d'un seuil sans risque pour ces substances (et l'impossibilité pratique d'identifier de tels seuils, *a fortiori* si on cherche à limiter l'expérimentation animale), au fait que l'additivité des doses semble un modèle pertinent pour prédire l'effet des mélanges de substances chimiques [54], et aux premières estimations des coûts sanitaires et sociétaux de ces expositions.

Reconnaissant l'importance du concept, en 1996, l'Union européenne a piloté, avec l'OCDE et d'autres organisations, une réunion à Weybridge (Royaume-Uni). En 1999, soit huit ans après la conférence de Wingspread et six ans après la première publication scientifique mentionnant explicitement le concept de perturbation endocrinienne [19], et après une résolution du Parlement européen l'incitant à le faire, la Commission européenne publiait une stratégie communautaire sur les perturbateurs endocriniens (PE) [25].

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

Au cours des vingt années qui ont suivi, sous l'impulsion de cette stratégie communautaire, les perturbateurs endocriniens ont fait leur apparition dans différents textes de lois de l'UE (passés en revue par Demeneix et Slama [30], sur lesquels nous nous appuyons ici). Pour rappel, le corpus réglementaire européen concernant directement ou indirectement les substances chimiques est principalement structuré par secteurs correspondant à des milieux (eau, air, milieu professionnel) et des usages (produits phytosanitaires ; médicaments ; dispositifs médicaux ; additifs alimentaires ; cosmétiques ; produits chimiques hors pesticides, médicaments et cosmétiques pour ce qui est de la directive REACH). Il faut y ajouter un petit nombre de textes « transversaux », c'est-à-dire concernant tous les secteurs, et en particulier, pour les produits chimiques, la directive CLP (Classification, Labelling and Packaging) de 2008, où sont définies certaines catégories de danger pour la santé et l'environnement telles que celle des cancérigènes.

C'est dans les textes concernant les pesticides (règlements sur les produits phytosanitaires de 2009, sur les biocides de 2012) que la prise en compte de la problématique des perturbateurs endocriniens apparaît la plus complète. Les perturbateurs endocriniens sont absents du texte central que constitue le règlement CLP. Ainsi, il n'y a pas de définition transversale des perturbateurs endocriniens valable dans tous les secteurs. Ils sont mentionnés dans la directive REACH, sans être strictement traités au même niveau que les catégories de danger correspondant aux CMR (cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques), à peine évoqués dans la directive sur les cosmétiques, sans implication pratique, et absents de directives couvrant les secteurs de la sécurité des jouets, des produits en contact avec les aliments ou de la protection des travailleurs, comme nous allons le préciser en passant brièvement en revue certains de ces textes, pour conclure en évoquant la nouvelle stratégie pour la durabilité dans le champ des produits chimiques proposée par la Commission européenne en octobre 2020. Ainsi, comme nous le verrons, si la vingtaine d'années qui nous sépare de la première stratégie européenne sur les perturbateurs endocriniens a permis de faire entrer le concept dans la réglementation, elle l'a fait sans cohérence ni lisibilité fortes entre les secteurs, dans une construction qui semble encore en cours.

Les réglementations sur les pesticides

Dans le secteur des pesticides existe une logique de gestion claire des substances ayant des propriétés de perturbation endocrinienne. Elle stipule qu'un pesticide ne peut être mis sur le marché s'il a des propriétés de perturbation endocrinienne[1] (des provisions similaires existent pour les substances CMR). Disposer d'une logique de gestion est toutefois insuffisant pour protéger la santé et l'environnement. Pour atteindre ce but, d'autres conditions sont nécessaires en amont. D'une part, il faut que ce que désignent ces propriétés de perturbation endocrinienne soit défini. Les lois sur les pesticides de 2009 et 2012 demandaient à la Commission européenne de fournir une telle définition, ce qui fut fait

1. La formulation précise concernant les produits phytosanitaires ajoute « sauf si l'exposition est négligeable, c'est-à-dire que le produit est utilisé dans des systèmes clos ou d'autres conditions excluant le contact avec les humains […] ».

en 2019[2]. D'autre part, la définition s'appuyant sur des critères assez génériques, il faut un guide sur la façon de vérifier, à partir de résultats de tests toxicologiques notamment, si une substance ou un mélange satisfait les critères identifiant les perturbateurs endocriniens. L'ECHA (Agence européenne des produits chimiques) et l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) ont promulgué un tel document guide, qui inclut notamment un algorithme de décision en fonction des résultats aux tests [32]. La réalisation de ces tests doit aussi, bien sûr, être rendue obligatoire (liste des tests exigés avant la mise sur le marché, ou *test requirements*).

Rappelons en effet que les agences sanitaires ne réalisent pas elles-mêmes de tests mais fondent leurs avis en synthétisant les données disponibles, c'est-à-dire généralement ce qui est fourni par les industriels souhaitant commercialiser la substance, dans les dossiers de demande d'homologation, en plus de ce qui est éventuellement disponible dans la littérature scientifique, s'il s'agit d'une substance déjà connue et non pas d'une substance nouvelle, auquel cas en général seuls les industriels ont les moyens de la tester. Sans exigence de tests couvrant la perturbation endocrinienne, pour les substances nouvelles, on court le risque d'assimiler absence de données à absence de danger. Les règlements sur les pesticides de 2009 et 2012 sont accompagnés d'une liste de tests nécessaires [21]. Cette liste, dans sa version en vigueur en 2018, était considérée comme relativement limitée dans son aptitude à identifier les perturbateurs endocriniens [26, 30], tant du point de vue de l'existence de tests couvrant toutes les dimensions de la perturbation endocrinienne que de la liste des tests existants exigée. Apparaît ici un enjeu de développement et de validation de nouveaux tests, par exemple concernant la perturbation de l'axe thyroïdien ou métabolique.

Ces cinq éléments (logique de gestion du danger – les perturbateurs endocriniens –, définition du danger, document guide sur l'application de la définition, exigences de tests et développement de nouveaux tests) sont donc présents, à des niveaux de pertinence variable, dans le contexte de la réglementation européenne sur les pesticides, où une logique globale est lisible.

Les autres secteurs

La situation est loin d'avoir cette cohérence dans les autres secteurs (voir [30] et tableau 1), à l'exception peut-être de celui des dispositifs médicaux. Par exemple, dans le secteur des produits chimiques couverts par la directive REACH, il n'y a pas de définition des substances ayant des propriétés de perturbation endocrinienne ; celle

2. La définition était exigée au plus tard pour 2013 ; il a notamment fallu un arrêt de la Cour européenne de justice, en décembre 2015, pour que le processus soit finalement mené à son terme.

tableau 1

Cinq étapes réglementaires pour protéger la santé : aperçu de la réglementation européenne sur les perturbateurs endocriniens (PE)

Secteur	1. Définition du danger (les PE)	2. Document guide	3. Existence de tests	4. Exigence des tests	5. Logique de gestion du danger
Produits phytosanitaires	O	O	I	I	O
Biocides	O	O		I	O
Produits REACH	I	I		I	I
Cosmétiques	N	N		N	N
Additifs alimentaires	N	N		N	N
Emballages alimentaires	N	N		N	N
Protection des travailleurs	N	N		N	N
Dispositifs médicaux	O	N		N	O

O : réglementation existante et satisfaisante.
I : réglementation existante mais insuffisante.
N : réglementation inexistante ou très insuffisante.
La « logique de gestion » des perturbateurs endocriniens dans le secteur des produits phytosanitaires et biocides correspond à une interdiction des perturbateurs endocriniens s'il y a exposition humaine potentielle ; dans le champ des dispositifs médicaux, il s'agit d'une limitation à une concentration en masse de 0,1 %.

Source : tiré de Demeneix et Slama [30].

promulguée pour les pesticides n'y a pas légalement cours ; en pratique, les agences ont adopté la solution d'utiliser celle formulée par l'Organisation mondiale de la santé dans un rapport qui n'a pas de valeur légale forte dans l'UE et diffère légèrement de celle en vigueur dans le secteur des pesticides. Les exigences de test pour identifier les perturbateurs endocriniens sont plus limitées. Enfin, bien qu'une exposition de la population générale et de populations sensibles soit attendue pour de nombreux produits de consommation dépendant de la directive REACH, la logique de gestion des perturbateurs endocriniens y est différente et bien moins claire que dans le secteur des pesticides, sans interdiction systématique des perturbateurs endocriniens quand une exposition humaine est possible [30].

Dans d'autres secteurs, la classe des perturbateurs endocriniens en tant que telle est ignorée, dans le sens où il n'existe pas de logique de gestion y faisant explicitement référence. C'est le cas du secteur des cosmétiques [63], pour lequel le potentiel d'exposition est pourtant bien là, y compris pour des populations sensibles comme celle des femmes enceintes. Certains perturbateurs endocriniens y sont en fait considérés individuellement, à travers des décisions spécifiques à certaines substances, donc sur une logique du cas par cas et non pas en englobant la classe de danger dans son ensemble, contrairement au secteur des pesticides, et à la gestion du risque cancérigène dans les cosmétiques, qui se fait sur une logique d'interdiction globale. Par exemple, le triclosan, un perturbateur endocrinien, est uniquement autorisé dans les savons et dentifrices (à une concentration inférieure à 0,3 %) et dans les bains de bouche (à une concentration inférieure à 0,2 %) [70]. Le DEHP, un autre perturbateur endocrinien de la famille des phtalates, est interdit, avec plusieurs autres phtalates (BBP et DBP notamment) [63]. Ces décisions hétérogènes participent d'un émiettement dans le traitement du problème des perturbateurs endocriniens dans le secteur des cosmétiques.

Une telle logique se retrouve dans le secteur des contenants alimentaires, où le bisphénol A est interdit, et seulement pour les contenants alimentaires destinés aux enfants de moins de 3 ans à l'échelle européenne (sans restriction d'âge en France) : il s'agit là de l'interdiction d'un perturbateur endocrinien reconnu, mais dans un seul secteur et pour une classe d'âge. Les contenants alimentaires représentaient probablement une fraction non négligeable de l'exposition au bisphénol A au moment où cette décision a été prise. Ne pas agir de façon simultanée sur tous les secteurs où une exposition de la population générale est possible et pour toutes les substances susceptibles d'avoir le même effet ou mécanisme d'action que la substance apparaît difficile à justifier pour la santé publique. De plus c'est peu cohérent avec la logique à l'œuvre dans le secteur des pesticides et peu efficace du point de vue du défi que représente la gestion de la multiplicité des substances sur le marché.

Ainsi, on voit que la réglementation sur les substances reconnues comme perturbateurs endocriniens est faite d'un assemblage de décisions concernant des substances uniques ou un petit nombre de substances, généralement dans un seul secteur, et de décisions considérant les perturbateurs endocriniens dans leur ensemble, mais uniquement dans quelques secteurs (celui des pesticides et des dispositifs médicaux [30]), sans qu'il soit évident que ces secteurs aient été choisis parce qu'ils correspondaient à ceux dans lesquels l'exposition de la population ou l'impact sanitaire de ces substances étaient les plus élevés. La réglementation n'apparaît constituer un ensemble fort que dans très peu de secteurs, semble hétérogène d'un secteur à l'autre et peu lisible.

La stratégie de la Commission européenne pour la durabilité dans le domaine des produits chimiques : vers un environnement sans toxiques

Dans la lignée du rapport au Parlement sur les perturbateurs endocriniens [30], un *fitness check* de la réglementation sur les perturbateurs endocriniens, piloté par le Joint Research Council, a conclu qu'il existe des différences dans les informations demandées pour l'identification des perturbateurs endocriniens, et dans leur gestion entre différents secteurs de la réglementation [26]. En réaction, en octobre 2020, la Commission européenne a publié une stratégie de gestion des produits chimiques [22] qui repose notamment sur une « approche générique de gestion du risque » (*generic approach to risk management*). Cette approche générique est présentée comme le déclenchement automatique de mesures de gestion du risque reposant sur le danger (*hazardous properties*) du produit chimique et sur des considérations génériques concernant l'exposition (par exemple, un usage généralisé, ou la présence dans des produits destinés aux enfants, ou une difficulté à contrôler l'exposition) [22]. La Commission suggère que « pour les substances chimiques les plus nuisibles », cette approche, qui se distingue de l'approche au cas par cas souvent utilisée jusqu'à présent, devienne l'option par défaut, en particulier concernant leur usage dans les produits de consommation. Des dispositions d'exception concernant les produits dont l'usage est démontré comme étant essentiel pour la société seraient prévues.

Ainsi, la Commission européenne reconnaît les limites de la gestion des substances chimiques au cas par cas et le besoin d'une gestion reposant sur les classes de danger, et autant que possible trans-sectorielle. Si cette stratégie était traduite dans la loi, elle entraînerait d'importants changements réglementaires et pour la santé publique.

Pour résumer, la réglementation européenne sur les perturbateurs endocriniens ne semble constituer un ensemble fort et susceptible de permettre d'atteindre l'objectif affiché par l'Union européenne de minimiser l'exposition humaine et de l'environnement aux perturbateurs endocriniens que dans le secteur des pesticides. L'hétérogénéité entre secteurs réglementaires ne semble pas se justifier par des considérations sanitaires ou sociétales ni sur une analyse rigoureuse mettant en regard

tableau 2

Recommandations concernant la réglementation des perturbateurs endocriniens dans l'UE

Champ/problématique	Recommandation
Principes généraux, définition	Pour atteindre l'objectif de réduire au minimum l'exposition globale de l'homme et de l'environnement aux PE, comme l'expriment le septième programme d'action pour l'environnement et le cadre européen de 2018 sur les PE, il faudrait : a. une définition intersectorielle («horizontale») des PE, qui distingue trois catégories en fonction du niveau de preuve ; b. un document d'orientation expliquant comment appliquer la définition à l'aide des résultats des tests et de la littérature scientifique ; c. des tests couvrant toutes les modalités de la perturbation endocrinienne ; d. des exigences légales pour rendre ces tests obligatoires dans les dossiers requis pour la commercialisation des substances ; e. une logique de gestion, qui pourrait distinguer les secteurs où l'exposition humaine est probable (où les PE doivent être évités) de ceux pour lesquels l'exposition est rare.
Secteur des pesticides	Actuellement, une définition légale des PE n'existe que pour les biocides et les produits phytopharmaceutiques (pesticides), secteurs où la réglementation des PE est la plus avancée dans l'UE. Le document d'orientation de l'ECHA/EFSA pour les biocides et les produits phytopharmaceutiques est complet et, s'il est correctement utilisé, peut aider à identifier les PE. Cependant, même pour les pesticides, la réglementation est imparfaite, en ce sens qu'il existe une définition et une logique de gestion (exposition zéro aux PE *via* les pesticides) sans que les tests couvrant toutes les modalités de perturbation endocrinienne soient obligatoires dans les dossiers d'homologation des pesticides, ce qui rend l'identification des PE difficile en pratique.
Gestion du risque dans les autres secteurs entraînant une exposition de la population générale ou de populations sensibles	Cette absence de prise en compte efficace des PE est plus prononcée dans d'autres secteurs où l'exposition humaine aux PE est également très probable, comme les additifs alimentaires et les matériaux en contact avec les aliments, les cosmétiques, les jouets, les biens de consommation et la protection des travailleurs. Afin de minimiser l'exposition des citoyens de l'UE aux PE, l'UE devrait s'orienter vers une gestion identique des PE dans tous les secteurs pour lesquels l'utilisation de PE est très susceptible d'entraîner une exposition de la population, notamment les pesticides, les matériaux et additifs en contact avec les aliments, les biens de consommation, les cosmétiques, les dispositifs médicaux et les jouets. Plus précisément, étant donné l'exposition généralisée de la population de l'UE à de nombreux PE suspectés et le fait que l'exposition combinée à plusieurs PE agissant sur des voies similaires ou différentes peut avoir des effets cumulatifs, afin de minimiser l'exposition aux PE et de rendre la réglementation de l'UE plus cohérente entre les secteurs, une logique similaire à celle déjà utilisée pour les pesticides (aucune exposition humaine) semble justifiée dans les secteurs où l'exposition humaine est probable.
Contamination et surveillance des milieux	La charge œstrogénique, androgénique, thyroïdienne, stéroïdienne, et celle des autres modalités de perturbation endocrinienne, dans les produits de consommation, les aliments, les cosmétiques et l'eau potable doit être évaluée et surveillée, et la mise en œuvre de valeurs limites dans ces milieux envisagée.
Développement de tests	Il est urgent d'accélérer le développement et la validation des tests, en particulier pour les modalités autres que la perturbation de l'axe stéroïdien. La couverture est actuellement insuffisante pour l'axe thyroïdien, les hormones métaboliques et les paramètres correspondants. Les autorités réglementaires devraient s'appuyer davantage sur les publications universitaires pour évaluer les propriétés des PE et demander une validation plus rapide des tests.
Exigences des tests	Les documents réglementaires définissant le contenu des dossiers de demande d'autorisation n'exigent généralement pas de tests permettant d'évaluer scientifiquement si la substance évaluée est un PE. Les réglementations fixant les exigences en matière de tests dans tous les secteurs susceptibles d'utiliser des PE doivent être modifiées pour inclure des dispositions garantissant que les dossiers contiennent des résultats de tests permettant de conclure si la substance ou le produit évalué est un PE.

Source : tiré de Demeneix et Slama [30].

les effets sanitaires et les bénéfices économiques ou sociétaux des produits. On peut noter que la cohérence entre secteurs est meilleure pour les cancérigènes (gérés de la même façon dans les secteurs des pesticides et cosmétiques, et disposant d'une définition qui, étant écrite dans la directive CLP, est valable dans tous les secteurs), sans être parfaite. Des recommandations ont été faites pour améliorer la situation (tableau 2).

Bien sûr, une imperfection des lois n'implique pas une défaillance générale du système car des lacunes légales peuvent être comblées aux niveaux inférieurs par des règlements, des bonnes pratiques et une efficacité des agences sanitaires et environnementales. L'approche générique de gestion du risque récemment proposée [22], qui vise à considérer de façon homogène entre secteurs et substances toutes les substances qui font partie de certaines catégories de danger jugées prioritaires (CMR, PE…), pourrait rendre la gestion du risque plus protectrice pour la santé et cohérente, et ainsi gérer plus efficacement et lisiblement pour le citoyen la multiplicité des substances. Cette logique aurait aussi le mérite d'être cohérente avec les connaissances scientifiques sur le caractère cumulatif des expositions aux substances chimiques que traduit le fait que le modèle de dose-addition semble le mieux adapté pour prédire, généralement, l'effet des expositions cumulées [54], rendant inopérante la logique de gestion par des seuils, dont l'existence est par ailleurs difficile à justifier, même si on supposait chaque personne exposée au plus à une seule substance.

Les stratégies nationales sur les perturbateurs endocriniens, 1 et 2

Tiphaine Aveline
Cécile Lemaitre
Ministère de la Transition écologique, Direction générale de la prévention des risques
Anne Giguelay
Barbara Lefèvre
Ministère des Solidarités et de la Santé, Direction générale de la santé

Les perturbateurs endocriniens constituent un sujet de préoccupation sociétale croissant. Ils contribuent au développement de pathologies chez l'homme. Ils ont également un impact sur la faune et les écosystèmes, et participent à l'érosion de la biodiversité. Les études de biosurveillance montrent que la population européenne est globalement imprégnée en substances chimiques et en perturbateurs endocriniens en particulier.

Les externalités négatives liées aux perturbateurs endocriniens ont un coût pour la société, qu'il est difficile d'estimer avec précision, mais que certaines études évaluent à 163 milliards d'euros par an pour le système de santé européen[1], sans compter les coûts environnementaux.

Face à ces enjeux, la France a été le premier pays dans le monde à lancer, en 2014, une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, avec l'objectif de réduire l'exposition de l'environnement et de la population à ces substances. Ainsi, et grâce en particulier à l'expertise de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), la France a activement contribué en 2018 à la mise en place de critères pour définir les perturbateurs endocriniens dans les réglementations européennes sur les produits phytopharmaceutiques et biocides. Par ailleurs, sur la base des travaux de l'Anses et de la mobilisation des autorités françaises, la Commission européenne a reconnu que le bisphénol A était toxique pour la reproduction (en 2016) et un perturbateur endocrinien pour la santé humaine (en 2017), ce qui a permis de restreindre fortement l'utilisation de cette substance dans les matériaux en contact avec les aliments et de les interdire dans les biberons au sein de l'Union européenne.

En février 2018, la première stratégie a fait l'objet d'un rapport d'évaluation des inspections générales des ministères chargés de la transition écologique, de la santé et de l'agriculture, qui ont conclu à sa pertinence et donné des recommandations pour sa révision et son renforcement[2]. La deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2) a ainsi été élaborée en partenariat avec les différentes parties prenantes (associations de protection de l'environnement et de consommateurs, syndicats, acteurs économiques, communauté scientifique, professionnels de santé, élus, collectivités et administrations). Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi en juillet 2018, conformément aux recommandations des inspections générales, afin de donner un avis sur les actions proposées dans le cadre de l'élaboration de la SNPE 2 et de définir des indicateurs de résultats pour les actions associées à chacun des axes de cette stratégie.

L'adoption en 2019 de la SNPE 2[3] confirme l'implication de la France sur le sujet des perturbateurs endocriniens et sa volonté de renforcer le travail déjà engagé. Partie intégrante du quatrième plan national santé environnement (PNSE 4) et placée sous pilotage interministériel des ministères chargés de l'environnement et de la santé, elle structure la vision et l'action du gouvernement sur les perturbateurs endocriniens par le biais de deux

1. Exemple : Étude citée dans le Rapport d'information de l'Assemblée nationale n° 2483 sur les perturbateurs endocriniens présents dans les contenants en plastique du 4 décembre 2019 : Burden of disease and costs of exposure to endocrine disruptingchemicals in the European Union : an updatedanalysis, L. Trasande, 1,2,3,4 R. T. Zoeller, 5 *et al.*, Andrology, 2016

2. *La Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE). Évaluation de la mise en œuvre et propositions d'évolution*. Rapport. Décembre 2017. https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2017-117R.pdf

3. https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/SNPE%202%20-%20Document%20de%20r%C3%A9f%C3%A9rence.pdf

documents principaux : des objectifs stratégiques et un plan d'actions[4]. Un bilan à mi-parcours de la SNPE 2 a été publié le 1er juillet 2021[5]. Cette stratégie s'inscrit par ailleurs dans un cadre européen et propose un certain nombre d'actions pour le faire évoluer. Trois objectifs prioritaires ont été assignés à cette stratégie.

Former et informer

Les Français expriment une forte attente d'information sur l'exposition aux perturbateurs endocriniens. La SNPE 2 vise donc à fournir aux citoyens et aux acteurs de la prévention des informations sur les dernières connaissances scientifiques disponibles sur le sujet et à diffuser les bonnes pratiques permettant à chacun de réduire son exposition, en portant une attention particulière aux périodes de la vie les plus sensibles (petite enfance, puberté, grossesse) ainsi qu'à certaines situations de plus grande vulnérabilité (exposition professionnelle, contexte social, localisation géographique).

Pour répondre à cet objectif, l'Anses a élaboré, à la demande de la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) et de la Direction générale de la santé (DGS), une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur potentielle activité endocrine et a établi une méthodologie de priorisation de substances à évaluer ainsi qu'une méthode de catégorisation de ces substances selon leur caractère de perturbation endocrinienne avéré, présumé ou suspecté. L'agence a publié le 15 avril 2021[6] les résultats de ses travaux en présentant notamment une liste de 906 substances d'intérêt du fait de leur action endocrine potentielle et en identifiant 16 substances prioritaires qu'elle considère comme devant faire l'objet d'une évaluation de leur danger en tant que perturbateur endocrinien. Après évaluation, l'Anses publiera et actualisera une liste de substances perturbatrices endocriniennes catégorisées en fonction du niveau de preuve scientifique (avéré, présumé, suspecté).

Afin d'informer les citoyens, la SNPE 2 prévoit également un certain nombre d'actions de sensibilisation. La première action en ce sens a été la création par Santé publique France du site Internet Agir pour bébé[7], afin d'informer la population sur les risques liés à l'exposition aux produits chimiques dangereux et de partager les bonnes pratiques destinées à limiter les expositions, en ciblant les populations les plus à risque, à savoir les femmes enceintes et les enfants de moins de 3 ans, pour tendre vers une sobriété d'exposition aux substances chimiques. Ce site Internet a vocation à évoluer pour prendre en compte tous les âges de la vie. Santé publique France va également lancer, à partir de septembre 2021, une campagne de communication pour faire la promotion de ce site Internet et donner des conseils pour adopter les bons gestes et limiter ainsi au maximum l'exposition aux produits chimiques dangereux.

Une autre action vise à délivrer aux citoyens une information claire sur la présence des perturbateurs endocriniens dans les produits. C'est dans ce cadre que la loi du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire, dite AGEC, prévoit dans son article 13 qu'à partir du 1er janvier 2022, toute personne mettant sur le marché des produits comportant des substances dont l'Anses a reconnu leurs propriétés de perturbation endocrinienne avérées, présumées, ou suspectées, et représentant un risque d'exposition particulier, en informe le consommateur, par voie électronique (modalités définies par voie réglementaire).

Enfin, la formation des professionnels est au centre de ce premier axe, et vise deux objectifs : la transmission des informations par les acteurs de la prévention auprès de la population et la protection des professionnels exposés aux perturbateurs endocriniens.

Concernant les professionnels de santé et acteurs de la prévention, l'École des hautes études en santé publique (EHESP) a ouvert à l'automne 2020 une formation en ligne sur les perturbateurs endocriniens et les risques chimiques autour de la périnatalité. Une deuxième session de formation aura lieu à l'automne 2021[8]. Par ailleurs, le Centre national de la fonction publique territoriale (CNFPT) a développé une stratégie de formation et de sensibilisation sur les perturbateurs endocriniens à destination des agents des collectivités.

Concernant les professionnels exposés, un inventaire des titres professionnels pouvant être concernés par les risques liés aux perturbateurs endocriniens a été réalisé par l'Agence nationale pour la formation professionnelle des adultes (Afpa) afin d'identifier les professions les plus exposées aux risques, et de leur proposer des formations spécifiques pour diffuser les bonnes pratiques à adopter.

Protéger l'environnement et la population dans une approche One Health

La SNPE 2 s'inscrit dans le cadre d'une politique française et européenne ambitieuse en matière de santé et d'environnement, structurée par le Pacte vert pour l'Europe (Green Deal) et par le Plan national de santé environnement 4 (PNSE 4), conçus dans une approche One Health (Une seule santé) liant santé humaine, animale et environnementale.

Dans ce cadre, la SNPE 2 affiche une volonté de collecter davantage de données sur l'imprégnation des milieux par les perturbateurs endocriniens et de mieux connaître leur impact sur ces derniers. Ainsi, des actions de surveillance des différents milieux (air intérieur et extérieur, eau, sols) sont menées. Des études afin d'étudier plus en profondeur l'impact des perturbateurs endocriniens

4. https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/SNPE%202%20-%20Plan%20d%27action.pdf
5. https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/Bilan%20SNPE2%20vf_3006.pdf
6. https://www.anses.fr/fr/content/acc%C3%A9l%C3%A9rer-l%E2%80%99%C3%A9valuation-des-perturbateurs-endocriniens
7. https://www.agir-pour-bebe.fr/. Le site agir pour bébé va changer de nom et devenir : https://1000-premiers-jours.fr
8. https://formation-continue.ehesp.fr/formation/perturbateurs-endocriniens-et-risque-chimique/

sur les milieux sont également en cours, à l'instar de l'enquête de l'Office français de la biodiversité (OFB) visant à identifier des lacunes sur la connaissance des sources et le devenir environnemental des perturbateurs endocriniens, leurs mécanismes d'action et leurs impacts sur le vivant. L'ensemble de ces données sera ensuite valorisé et mutualisé dans un espace commun facilitant l'accès aux données de santé environnement.

La protection de la population et de l'environnement passe également par le renforcement de l'encadrement réglementaire des perturbateurs endocriniens au niveau européen. Le 14 octobre 2020, la Commission européenne a publié sa stratégie sur les produits chimiques[9]. Celle-ci prévoit un certain nombre d'avancées sur les perturbateurs endocriniens qui correspondent à des demandes de longue date des autorités françaises, portées au travers de ses stratégies nationales sur les perturbateurs endocriniens, notamment :

- la nécessité d'obtenir rapidement une définition transversale des perturbateurs endocriniens qui s'applique à tous les secteurs pertinents ;
- un principe d'interdiction des substances dangereuses (dont les perturbateurs endocriniens), dans les produits de consommation courante, sauf rares dérogations pour des usages essentiels ;
- la révision de la réglementation REACH, notamment pour prendre en compte la notion d'effets combinés des substances chimiques et donc d'effets cocktails.

Les autorités françaises vont rester très mobilisées sur ces sujets.

Enfin, la SNPE 2 met la substitution des substances dangereuses au cœur de ses objectifs en mobilisant les entreprises vers des démarches d'innovation par le biais d'appels à projets et d'actions de sensibilisation. La thématique de la substitution a ainsi été ajoutée par la Direction générale des entreprises à l'appel à projet Résilience, grâce auquel un premier projet relatif à la substitution de perturbateurs endocriniens dans certains emballages alimentaires a pu être financé.

Améliorer les connaissances

Même si les connaissances sur les perturbateurs endocriniens ont beaucoup progressé, il reste un certain nombre d'inconnus et il est nécessaire de continuer à investir sur le long terme dans ce domaine. Dans son dernier axe, la SNPE 2 vise à renforcer et accélérer la recherche afin de mieux identifier les perturbateurs endocriniens, mieux comprendre leurs modes d'action, renforcer la surveillance des milieux, la surveillance sanitaire et le développement, l'approche clinique et la recherche translationnelle.

Ainsi, de nouveaux projets de recherche vont être lancés dans le cadre de divers programmes aux niveaux national et européen et notamment dans le cadre du nouveau partenariat européen sur l'évaluation des risques chimiques PARC, coordonné par l'Anses. De plus, la SNPE 2 prévoit une coordination pour soutenir la recherche et l'innovation sur les contaminants environnementaux, dont les perturbateurs endocriniens, ainsi qu'une meilleure lisibilité pour l'ensemble des parties prenantes sur les avancées de la recherche sur les perturbateurs endocriniens.

La création en 2019 de la plateforme d'accompagnement Pepper, projet porté notamment par le ministère chargé de l'environnement et par l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris), répond aussi à ces objectifs. Issue d'une association entre des acteurs publics et privés, elle permet de prévalider des méthodes d'essai en toxicologie et écotoxicologie pertinentes pour caractériser des propriétés de perturbation endocrinienne, accélérant ainsi le processus de validation internationale.

Également, Santé publique France assure une surveillance épidémiologique de plusieurs indicateurs sanitaires de santé reproductive en lien avec l'exposition aux perturbateurs endocriniens. L'agence a publié, en mars 2021, le rapport *Variations spatiotemporelles du risque de cryptorchidies opérées en France et hypothèses environnementales*[10]. D'ici 2022, de nouvelles publications sont prévues dans le cadre de la prise en compte d'autres indicateurs de santé reproductive (fibrome utérin, endométriose, puberté précoce et sex-ratio). De plus, l'agence étudie la pertinence et la faisabilité d'élargir cette surveillance à de nouveaux indicateurs sanitaires en lien avec les perturbateurs endocriniens. Ce travail sera basé sur une consultation large d'experts et de parties prenantes *via* la méthode de consensus Delphi, prenant en compte l'intérêt épidémiologique et les préoccupations sociétales. À l'issue de cette consultation, commencée en 2021, les nouveaux indicateurs sanitaires devant faire l'objet d'une surveillance seront priorisés d'ici 2022.

Par ailleurs, Santé publique France poursuit la surveillance de l'imprégnation de la population avec le dosage de biomarqueurs d'expositions aux substances suspectées d'être à l'origine de perturbations endocriniennes et identifiées comme prioritaires. Les derniers résultats de l'étude Esteban[11] vont être publiés cette année, notamment sur les pesticides, PCB, dioxines et furanes. L'agence travaille, avec les experts et partenaires, à l'élaboration d'un nouveau programme national de biosurveillance qui sera lancé début 2023.

Mieux protéger l'environnement et la santé des citoyens vis-à-vis des perturbateurs endocriniens, c'est activer un ensemble de leviers : faire progresser la connaissance et accélérer la recherche, mieux informer, former et restreindre quand on estime disposer d'un faisceau de preuves convaincant.

9. Cette stratégie vise à réduire au minimum les substances préoccupantes et à interdire les substances les plus nocives pour l'environnement et la population dans les produits de consommation. Elle constitue un premier pas sur la voie de l'ambition « zéro pollution » visée par le Pacte vert européen. https://ec.europa.eu/france/news/20201014/nouvelle_strategie_produits_chimiques_fr

10. https://www.santepubliquefrance.fr/docs/variations-spatiotemporelles-du-risque-de-cryptorchidies-operees-en-france-et-hypotheses-environnementales

11. « Une étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition ». https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/esteban

La formation et les actions de prévention

Former les professionnels de santé en leur apportant des informations scientifiques solides est une priorité. Informer et donner des conseils pratiques permet de répondre aux inquiétudes de la population sur les perturbateurs endocriniens.

Le réseau ÎSÉE et les perturbateurs endocriniens

Célia Colombier
Jean-Philippe Camard
Chargés d'études, observatoire régional de santé d'Île-de-France

Le réseau ÎSÉE (Île-de-France santé environnement) a été créé en juin 2019. Il est piloté conjointement par l'observatoire régional de santé d'Île-de-France (ORS), qui assure le portage fonctionnel et l'animation, l'agence régionale de santé (ARS) et la direction régionale interdépartementale de l'environnement, de l'aménagement et des transports (DRIEAT). Il est une action du troisième plan régional santé environnement (PRSE 3) d'Île-de-France mais a vocation à perdurer au-delà de la fin du PRSE 3.

Le réseau, ses missions et réalisations

ÎSÉE rassemble des acteurs localisés en Île-de-France travaillant sur les sujets de santé environnementale. Sa finalité est de créer des conditions favorables pour faciliter, intensifier et diversifier les collaborations entre des structures issues de différents secteurs (collectivités territoriales, associations, professionnels de santé, chercheurs, bureaux d'études, acteurs économiques ou organismes publics, etc.).

Pour mener à bien cette mission, ÎSÉE propose plusieurs dispositifs. En premier lieu, une plateforme collaborative en ligne avec la solution numérique Whaller. Il s'agit d'un véritable outil de travail permettant de réunir l'ensemble des adhérents du réseau au sein de groupes d'échanges organisés autour de thématiques particulières (partage de documentations et d'informations) mais aussi de se mobiliser en groupes de travail autour de projets spécifiques.

ÎSÉE propose également des réunions sous forme d'ateliers participatifs comme en juin 2021 sur la construction du futur PRSE 4, ou encore sous forme de colloques comme ce fut le cas en décembre 2019 sur l'exposition des jeunes enfants aux polluants. Par ailleurs, le réseau ÎSÉE a su s'adapter à la crise sanitaire de la Covid-19 et a proposé six webinaires, « Les débats-conf'ÎSÉE », afin de partager l'expérience et les travaux des membres du réseau relatifs à cette pandémie. Enfin, ÎSÉE propose une communication numérique avec l'édition régulière d'une lettre d'information et la mise en ligne d'un site Internet.

Le réseau et les perturbateurs endocriniens

Le réseau ÎSÉE se mobilise sur les perturbateurs endocriniens au travers d'un groupe d'échange et d'un groupe-projet. Le groupe d'échange rassemble une quarantaine d'adhérents. Il permet le partage d'informations diverses sur la plateforme Whaller réservée aux membres : bibliographie, documents de vulgarisation, agenda d'événements à venir… La problématique des perturbateurs endocriniens a par ailleurs été évoquée lors du colloque « Pour une exposition favorable à la

santé du jeune enfant » (décembre 2019), dont les actes sont disponibles sur le site du PRSE 3.

Quant au groupe-projet, celui-ci rassemble une vingtaine d'adhérents autour de la création d'un portail d'information sur les perturbateurs endocriniens. La mise en place de ce portail fait suite à la signature, en 2019, par la présidente de la région Île-de-France, de la charte « Villes et territoires sans perturbateurs endocriniens » de l'association Réseau environnement santé (RES), démontrant l'engagement de la collectivité en matière de lutte contre la prolifération des produits qui contiennent ces substances nocives.

Dans le cadre de l'application de cette charte, la région a en effet mandaté l'ORS pour une mission d'information, d'évaluation et de suivi des risques liés aux perturbateurs endocriniens en Île-de-France. En vue de réaliser cet objectif, l'observatoire travaille sur l'élaboration d'un portail d'information accessible depuis son site Internet[1]. Son objectif est de rendre accessibles les connaissances scientifiques, proposer une sélection d'outils d'aide à la décision à destination des collectivités territoriales, mettre à disposition des ressources pédagogiques pour différents types de public, et enfin recenser les acteurs ayant mis en place des bonnes pratiques dans la région pour diminuer l'exposition des populations. L'ORS a choisi de constituer un groupe-projet au sein du réseau composé d'adhérents volontaires prêts à contribuer à l'élaboration de ce portail. Aujourd'hui, son travail porte sur la construction d'une enquête afin de rassembler des informations sur les actions mises en œuvre par les acteurs franciliens en matière de perturbateurs endocriniens. Ce groupe de travail est copiloté par le RES et composé du service de santé environnementale de la ville de Paris, de l'agence de l'eau Seine-Normandie, du département du Val-de-Marne et de la ville d'Aubervilliers, ainsi que de consultantes spécialisées sur l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

Les objectifs spécifiques de ce portail sont :

- de fournir un état des lieux des connaissances sur les effets sanitaires des perturbateurs endocriniens (modes d'action, sources d'exposition, populations vulnérables, principaux effets sur la santé) à l'aide d'une revue régulière de la littérature scientifique ;
- de suivre à l'aide d'indicateurs de santé l'évolution des principales pathologies liées à l'exposition aux perturbateurs endocriniens tels que les cancers hormono-dépendants ;
- de réaliser une veille bibliographique de la littérature scientifique afin de suivre les avancées de la recherche sur les perturbateurs endocriniens (évaluations toxicologiques des substances, résultats des études épidémiologiques de cohorte nationales et internationales) et de mettre à disposition sous forme de synthèses les résultats de ces travaux ;
- de réaliser une veille réglementaire ;
- d'accéder depuis une carte régionale cliquable à un *benchmark* d'actions réalisées (par tout type d'acteurs) dans le cadre de la lutte contre les perturbateurs endocriniens.

Un premier volet de ce portail a été mis en ligne fin juin 2021 pour les quatre premiers objectifs, puis le deuxième volet mettra à disposition, fin décembre 2021, la carte régionale sur le *benchmark* d'actions réalisées.

1. https://www.ors-idf.org/perturbateurs-endocriniens/

Agir pour bébé

Agnès Verrier
Nathalie Houzelle
Thierry Cardoso
Santé publique France, Direction de la prévention et de la promotion de la santé

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

La création du site Internet Agir pour bébé[1] fait suite à une saisine interministérielle concernant les substances chimiques dans les produits du quotidien. Santé publique France a en effet orienté, dans un premier temps, son action vers une population particulièrement à risque vis-à-vis des substances chimiques, correspondant aux « 1 000 premiers jours » de la vie. Il s'agit d'une période de plus grande vulnérabilité et où des facteurs environnementaux peuvent modifier notablement l'expression des gènes par des modifications épigénétiques physiologiques et être à l'origine de maladies dans la vie adulte [29].

Au-delà de la question de l'exposition aux polluants environnementaux, l'élaboration des contenus du site s'est appuyée sur les travaux de l'université de Harvard dédiés aux besoins fondamentaux de l'enfant [44], en particulier les trois piliers que sont des environnements physiques et chimiques sûrs et favorables, une alimentation saine et appropriée, et un environnement relationnel stable et réactif. En privilégiant une entrée populationnelle plutôt que par risque, l'approche globale de promotion de la santé a intégré l'exposition aux substances chimiques dans une prise en compte globale des besoins de l'enfant [37]. Agir pour bébé s'adresse donc aux futurs et nouveaux parents pour les informer sur l'influence pendant la grossesse et la petite enfance des environnements (chimiques, physiques, sociaux, affectifs…) sur leur santé et celle de leur enfant. La littérature montre que c'est aussi une période propice aux changements de comportement concernant notamment l'exposition aux substances chimiques lors de l'utilisation de produits de la vie courante.

La ligne éditoriale du site Agir pour bébé a favorisé une approche de soutien et de bienveillante pour donner

1. https://www.agir-pour-bebe.fr

aux futurs et nouveaux parents des clés pour les inviter à agir selon les capacités et les souhaits de chacun, cela afin de favoriser des environnements favorables à la santé. Elle répond aussi à la volonté de rendre l'information et les conseils accessibles au plus grand nombre, incluant les personnes avec un faible niveau de littératie[2] en santé [68]. Le site propose différents niveaux de lecture et de découverte, tout en présentant des contenus élaborés à partir des connaissances scientifiques disponibles. L'Anses, l'Ademe, l'INRS et l'ANSM ont d'ailleurs été sollicités pour valider certaines informations, en lien avec leur expertise propre.

Parmi l'ensemble des sujets abordés sur le site, les thématiques relatives aux expositions environnementales ont été sélectionnées en raison des effets sanitaires sur le développement de l'enfant et de la survenue de pathologies à plus ou moins long terme : air intérieur, plomb, ondes, UV, chaleurs extrêmes… Concernant les substances chimiques, en raison du caractère ubiquitaire de l'exposition à un cocktail de polluants [45], quelles que soient les voies de pénétration dans l'organisme, les informations et conseils présents sur le site visent, avant tout, à tendre vers une sobriété d'exposition.

Le site propose deux grandes entrées. Une entrée classique avec quatre rubriques (Prendre soin de moi, de nous ; Aller vers un environnement sain ; Être écouté et accompagné ; Découvrir et nourrir bébé) proposant des contenus textuels et prochainement des vidéos ; une entrée innovante avec huit espaces domestiques (cuisine, réfrigérateur, chambre, coin bébé, salon, espace rangement, extérieur, salle de bain) dans lesquels des objets de la vie quotidienne sont représentés et accompagnés de messages pratiques sous une forme ludique et accessible. Les articles en lien avec l'environnement apportent des connaissances et des informations notamment sur les substances chimiques (Connaître les substances chimiques dans notre quotidien ; Limiter les perturbateurs endocriniens, c'est possible ; Identifier les substances cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques pour mieux les limiter…).

Pour les perturbateurs endocriniens, il s'agit non seulement de définir ces substances mais aussi d'apporter des informations sur les produits de la vie quotidienne qui en contiennent, et des conseils généraux pour limiter leur exposition. Des conseils détaillés sont aussi proposés pour envisager de nouvelles pratiques (adopter les bons réflexes en cas de températures extrêmes ; repenser ses habitudes de vie pour réduire l'exposition aux substances chimiques ; adopter les bons gestes pour améliorer son air intérieur…). Pour chaque objet, les futurs et nouveaux parents trouvent des conseils pratiques sur différents sujets, avec trois niveaux d'information (minimum, pourquoi ce conseil, pour en savoir plus). Par exemple, l'espace rangement évoque non seulement des produits ménagers à limiter mais aussi des solutions avec l'utilisation de produits qui réduisent l'exposition aux substances chimiques. Il en est de même pour tous les espaces du logement.

2. Capacité des individus à comprendre et à utiliser les informations pour être autonomes et pour faire des choix éclairés.

Le programme Nesting : sensibiliser et protéger la santé des femmes enceintes et des enfants

Elisabeth Ruffinengo
Responsable plaidoyer santé-environnement, WECF France

WECF France, créée en 2008, est membre du réseau international WECF (Women Engage for a Common Future) et agit pour construire avec les femmes un monde sain, durable et équitable. Dans ce cadre, WECF a développé le programme Nesting : créer un environnement sain pour son enfant. Ce programme a pour public-cible les femmes enceintes, les parents de jeunes enfants, et les professionnels de la petite enfance et de la santé.

L'atelier Nesting est un atelier interactif d'une durée de deux heures environ, qui propose des jeux et exercices pour stimuler le dialogue entre les participants afin de : comprendre le lien entre environnement intérieur et santé de l'enfant, apprendre à réduire les expositions aux substances et produits préoccupants pour la santé, découvrir des solutions de substitution, et plus largement réduire la pollution de l'environnement intérieur. L'atelier se veut concret et pratique, avec quiz, dessins, produits du quotidien examinés lors de la séance. Il aborde des thématiques aussi diverses que : emballages alimentaires, pollution de l'air intérieur, produits ménagers, cosmétiques, labels, radiofréquences, jouets, etc.

L'atelier Nesting s'inscrit dans le cadre du concept de santé communautaire né au Canada dans les années 1990, construit autour de l'apprentissage entre pairs, la dynamique de groupe, la progression à partir de connaissances et représentations préexistantes. Il s'organise autour de discussions axées sur les implications concrètes et matérielles des sujets abordés, et l'expérience positive, qui permet de prendre confiance

en soi. Il utilise la force du « lien faible » (liens établis avec des personnes ne faisant pas partie des proches, selon le concept de Granovetter [39]), et est un outil de prévention et d'accompagnement, allant au-delà de la simple transmission d'information. L'atelier Nesting s'adresse en priorité à des futures mamans, futurs et/ou jeunes parents, nombre de ces ateliers étant proposés au sein de maternités.

WECF France a développé des ateliers thématiques adaptés à des publics plus vulnérables, dits « Ma maison, ma santé », qui ont lieu dans des maternités, centres sociaux ou autres lieux, avec le soutien d'ARS (Nouvelle-Aquitaine, etc.), de municipalités (eurométropole de Lille, ville de Paris, etc.) autour de : produits ménagers et air intérieur, aliments et contenants, cosmétiques, jouets, couches, décoration d'intérieur, radiofréquences, textiles, gestion des déchets, etc. [28] Ces ateliers proposent notamment des ressources pratiques telles que des adresses pour trouver des produits plus sains, des recettes à faire soi-même pour certaines catégories de produits (produits d'entretien, lessive, cosmétiques, etc.). Les perturbateurs endocriniens sont une thématique abordée systématiquement lors de ces ateliers, et font l'objet de publications diffusées au cours de ces sessions, telles que des guides ou fiches pratiques concernant les jouets ou cosmétiques, contenants alimentaires, etc.

Pour animer ses ateliers, WECF France forme et certifie des animateurs. Le rôle de l'animateur est essentiel au bon fonctionnement de l'atelier : doté de qualités d'écoute et d'une capacité à reformuler, il doit veiller à encourager les participants à s'exprimer, et à équilibrer la participation. La formation dispensée par WECF France propose à la fois un contenu théorique (quatre jours) et un contenu pédagogique (deux jours), avec fourniture d'un support de formation comprenant un chapitre sur les perturbateurs endocriniens. La formation est suivie d'un tutorat obligatoire des animateurs formés, et de journées de formation continue (quatre par an).

À ce jour, le réseau d'animateurs Nesting compte plus de 350 membres formés, dont 98 % sont des femmes. Ils sont répartis dans 53 départements et dix régions de France métropolitaine, et il y en a également trois au Luxembourg et trois en Suisse. La majorité des membres sont des professionnels de santé (sages-femmes, etc.) et de la petite enfance. 60 maternités de France métropolitaine ont été formées à la pédagogie des ateliers Nesting. En 2019-2020, 1 000 ateliers ont été réalisés dans toute la France, dont 70 % en région Nouvelle-Aquitaine.

Selon les résultats de l'analyse [75] de 1 293 questionnaires, collectés au cours de 180 ateliers Nesting menés en 2019 dans quatre régions (Nouvelle-Aquitaine, Auvergne-Rhône-Alpes, Occitanie, Pays de la Loire), 89 % des participants aux ateliers sont des femmes, et plus de 65 % d'entre elles ont plus de 30 ans. 46 % sont des futurs parents, et 31 % des parents de jeunes enfants.

Le niveau de satisfaction globale des participants suite à l'atelier est très élevé, allant pour quatre critères de 79 % (apports théoriques) à 92 % (pédagogie). 92 % des participants estiment que l'apport de l'atelier porte sur « des conseils pratiques et accessibles ». Enfin, 70 % des participants ayant suivi un atelier Nesting déclarent par la suite être plus sensibles aux informations en matière de santé environnementale.

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

Formation des professionnels de santé : les outils pour comprendre et agir

Nathalie Bonvallot
Enseignante-chercheure en toxicologie appliquée à la santé publique environnementale, EHESP, Irset

« *Former pour renforcer la prévention des expositions aux perturbateurs endocriniens* » est l'une des actions de la deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens mise en œuvre en 2019 pour atteindre l'objectif ambitieux d'un environnement non toxique affiché par la Commission européenne [23, 57]. Les professionnels de santé sont le relais naturel et privilégié de transmission d'informations scientifiques solides et de conseils pratiques pour répondre aux inquiétudes de la population sur les perturbateurs endocriniens.

Sollicitée par la Direction générale de la santé (DGS), l'École des hautes études en santé publique (EHESP, Rennes) a mis en œuvre une formation intégralement en ligne, et inscrite à l'Agence nationale du développement professionnel continu (ANDPC) : « Risques chimiques et perturbateurs endocriniens autour de la périnatalité et l'enfance : les outils pour comprendre et agir ». Cette formation a été conçue dans le contexte de la loi du 5 septembre 2018 [51] pour la liberté de choisir son avenir professionnel, qui transforme les formations en bloc de compétences pour l'enregistrement au répertoire national des certifications professionnelles (RNCP). Cette formation permet de fournir aux professionnels des éléments de connaissance et de leur expliquer les incertitudes autour de ce sujet, de les doter d'outils pratiques permettant de repérer les perturbateurs endocriniens dans le quotidien, d'analyser les situations les plus à risques, et d'agir en matière de prévention pour que chacun puisse orienter ses choix et être en capacité de limiter son exposition.

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.

Méthodologie d'élaboration

Pour que la formation soit en accord avec les réalités de terrain, la méthode employée pour sa mise en œuvre

a été de s'appuyer sur une équipe projet et un comité de pilotage constitués d'enseignants, d'un ingénieur pédagogique du Centre d'appui à la pédagogie (CApP) de l'EHESP, et de professionnels de santé : sage-femme, pédiatre endocrinologue, médecin de santé publique, médecin généraliste. Les différentes étapes de cette mise en œuvre sont présentées dans la figure 1.

Organisation et contenu

La formation a pour objectif la prévention par la réduction des expositions de la population aux perturbateurs endocriniens. L'analyse des situations de travail et des activités des professionnels de santé ont été traduites en une compétence unique : communiquer sur les perturbateurs endocriniens auprès de populations ciblées comme les plus à risque. Les populations les plus à risque sont les personnes les plus vulnérables (femme enceinte, jeune enfant par exemple) et les personnes les plus exposées. La compétence a été déclinée en six objectifs d'apprentissage :

- Repérer les perturbateurs endocriniens dans le quotidien.
- Identifier les personnes à risques.
- Appréhender le comportement des personnes les plus exposées.
- Communiquer sur le sujet important sans provoquer de stress ou d'anxiété.
- Conseiller les patients de manière empathique pour réduire leurs expositions.
- Orienter les patients vers des personnes ou structures ressources référentes et validées.

Pour répondre aux contraintes des professionnels de santé, la formation a été organisée dans un environnement d'apprentissage entièrement à distance en trois modules de deux heures chacun par semaine. Le premier a pour objectif d'identifier les enjeux liés aux perturbateurs endocriniens. Les enseignements plutôt théoriques permettent de placer les perturbateurs endocriniens dans le contexte du risque chimique, de comprendre la façon dont ils sont étudiés et les questions réglementaires associées. Le deuxième est centré sur la communication et est basé sur des mises en situation afin de repérer les substances chimiques dans le quotidien, communiquer simplement et proposer des recommandations pour la réduction des expositions. Le troisième a pour objectif l'orientation à la fois des professionnels de santé et des patients vers des structures et ressources de référence.

Cette formation a été conçue avec un scénario pédagogique clairement découpé et pensé pour faciliter le parcours de l'apprenant. Chaque module est découpé en séquences qui contiennent les ressources de cours – alternance de vidéos, de lectures et d'espaces de dialogues pour échanger sur ses propres pratiques – mais aussi une section permettant de tester ses connaissances (auto-évaluation), et une section de ressources complémentaires, telles que présentées dans la figure 2. Par l'intermédiaire d'éléments graphiques et d'un code couleur par module, l'apprenant se situe rapidement dans sa formation. Une barre de progression lui indique également les activités à faire pour valider les modules et les temps impartis. Chaque module est évalué de manière indépendante.

De nombreux intervenants, professionnels de santé et experts scientifiques, ont participé aux enseignements : professionnels libéraux ou exerçant dans des centres hospitaliers publics ou privés, enseignants-chercheurs de l'Inserm ou de l'université, responsables d'équipe et de projets à l'Anses et à Santé publique France.

La formation permet de délivrer un certain nombre de messages clés :

- les impacts sanitaires des perturbateurs endocriniens sont aujourd'hui difficilement évaluables, car ces substances engendrent des effets qui sont multifactoriels et sur le long terme ;
- avec l'avancée des connaissances, le nombre de perturbateurs endocriniens connus et reconnus va

figure 1

Étapes de la mise en œuvre de la formation continue « Risques chimiques et perturbateurs endocriniens autour de la périnatalité et l'enfance : les outils pour comprendre et agir »

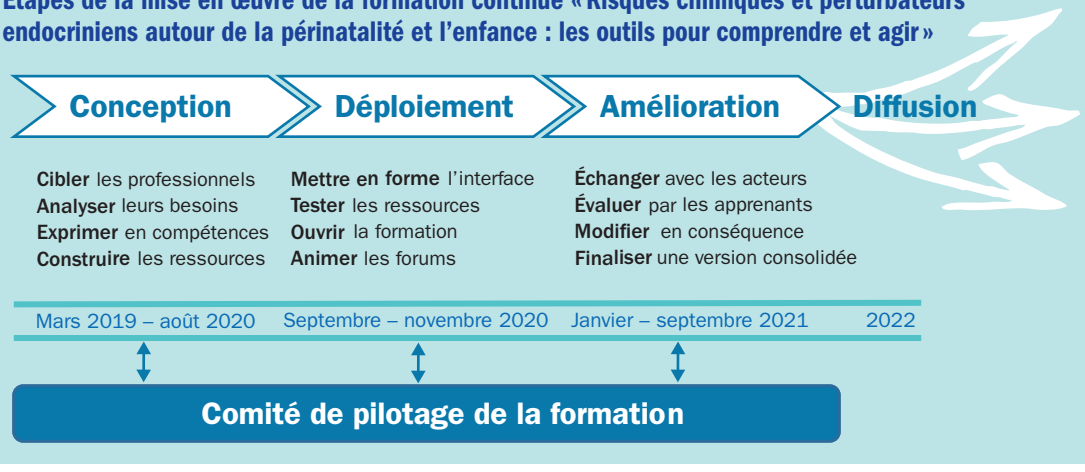
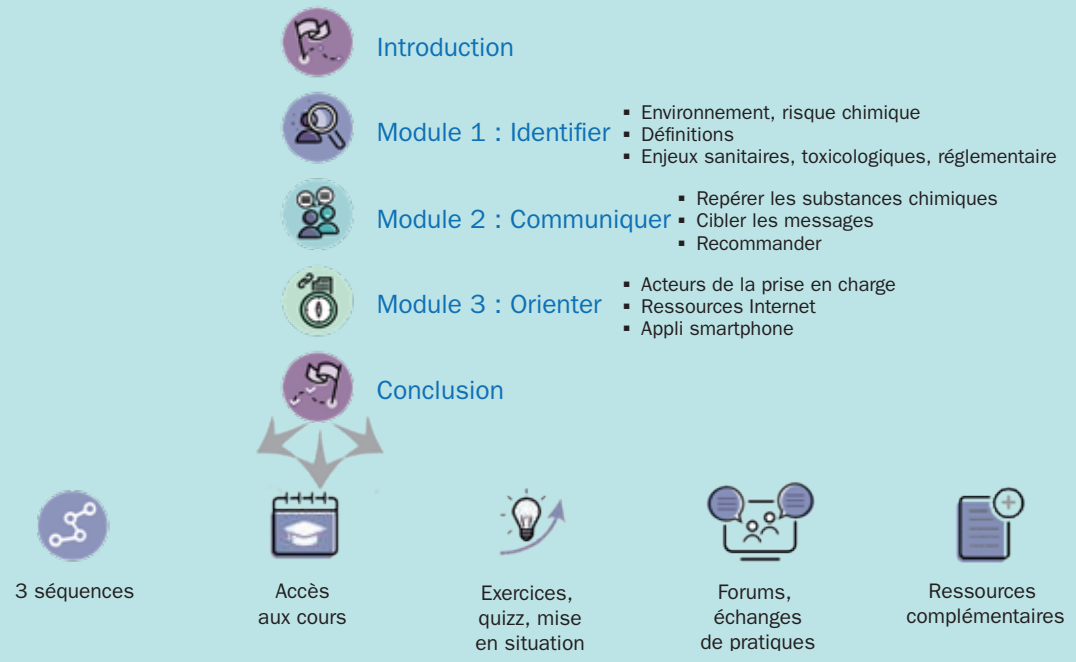


figure 2

Organisation de la formation en modules, eux-mêmes déclinés en séquences contenant des ressources pédagogiques, des exercices, des forums d'échange et des ressources complémentaires



s'accroître, les sources d'exposition sont multiples, et leurs effets à faibles doses à des périodes particulières de la vie posent questions ;

- la réglementation est encore difficile à mettre en place en raison des difficultés d'identification, principalement car il manque des essais standardisés nécessaires pour l'évaluation et la reproductibilité des résultats ;
- la prévalence des expositions aux substances chimiques et aux perturbateurs endocriniens est importante : nous y sommes tous exposés, et les enfants sont plus exposés que les adultes. Pour autant, la réduction des expositions est possible ;
- les messages de prévention doivent s'inscrire dans une logique d'hygiène de vie globale pour ne pas être contre-productifs, ils sont hiérarchisés et inclus dans les recommandations relatives aux expositions chimiques, au risque microbiologique, et aux autres risques (alimentation, tabac, activité physique…) ;
- utiliser les recommandations officielles, et connaître les dispositifs simplifiés de communication tels qu'étiquetages, pictogrammes et labels, permettent d'éviter de se noyer dans la masse d'informations disponibles.

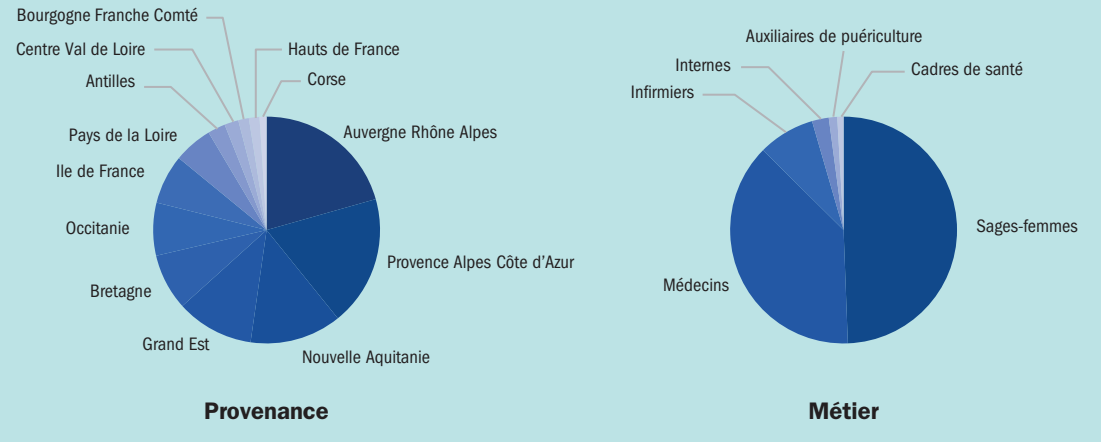
Déploiement

La première session a eu lieu de septembre à novembre 2020. Au total, 334 stagiaires ont été inscrits, dont 35 % dans le cadre de leur développement professionnel continu. Les profils des participants sont mentionnés dans la figure 3 : toutes les régions étaient représentées. Les sages-femmes et les médecins (toutes spécialités confondues) étaient les plus nombreux, représentant plus de 87 % du total. Parmi les médecins, les généralistes représentaient environ la moitié des profils, les pédiatres environ 20 %, et les endocrinologues ainsi que les gynécologues obstétriciens 10 % chacun.

Parmi l'ensemble des stagiaires, 73 % ont utilisé l'intégralité des ressources (n = 243) et 71 % ont obtenu le certificat de réussite équivalent à un pourcentage de bonnes réponses supérieur à 70 % (n = 236). Le profil des stagiaires ayant réussi est similaire au profil global des stagiaires inscrits. L'évaluation de la formation par les stagiaires a montré un très bon taux de satisfaction globale, avec 70 % des stagiaires satisfaits et 28 % plutôt satisfaits, sur 235 répondants. Par ailleurs, 97 à 99 % des stagiaires étaient satisfaits ou plutôt satisfaits des objectifs, de la démarche pédagogique, des contenus et activités proposés, du séquencement et de la valeur ajoutée de la formation. Les mises en situation ont été particulièrement appréciées. Néanmoins, 18 % des répondants n'ont pas été satisfaits de la répartition de la charge de travail eu égard à la durée de la formation. Ainsi, une deuxième session améliorée tenant compte de ce retour d'expérience est proposée en octobre 2021.

figure 3

Profils des stagiaires de la formation, par région de provenance et par métier



Perspectives

Une réflexion est menée pour que la formation soit diffusée encore plus largement sur le territoire français. Cette ouverture permettrait de rendre le dispositif plus efficace et pérenne, afin de répondre pleinement aux objectifs de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, mais plus généralement dans l'optique de prévention globale des risques sanitaires liés à l'environnement, pour que chacun puisse orienter ses choix et être en capacité d'accroître ses comportements favorables à la santé et de limiter ses expositions aux composés toxiques.

Améliorer la lisibilité de l'étiquetage des produits ménagers : ce que prévoit le PNSE 4

Mathilde Merlo
Ministère des Solidarités et de la Santé, Direction générale de la santé
Pascal Schuermans
Ministère de la Transition écologique, Direction générale de la prévention des risques
Xavier Bouton
Ministère de l'Économie, des Finances et de la Relance, Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

L'Organisation mondiale de la santé estime que 23 % des décès et 25 % des pathologies chroniques dans le monde peuvent être attribués à des facteurs environnementaux et comportementaux, qui contribuent à de nombreuses maladies d'origine plurifactorielle : cancers, pathologies respiratoires, allergies, asthmes, maladies cardiovasculaires, diabète, obésité, etc. La pandémie de Covid-19 rappelle les liens étroits entre les santés humaine, animale et de l'environnement. Sur ces nombreuses questions, les attentes citoyennes sont de plus en plus fortes. C'est pour répondre à ces enjeux que les ministères chargés de la santé et de l'écologie ont lancé le quatrième plan national santé environnement (PNSE 4) le 7 mai 2021.

Depuis 2004, la France mène une politique ambitieuse afin de réduire l'impact de l'environnement sur la santé. En Europe, elle fait partie des États les plus engagés en matière de santé environnement avec trois PNSE successifs. Le PNSE vise à informer et sensibiliser les populations. Il permet de mieux connaître l'environnement et les liens avec la santé grâce à la recherche. Il est le fruit d'un travail avec les parties prenantes réunies dans le Groupe santé environnement (GSE). Le troisième PNSE a permis d'introduire la notion d'exposome, tenant compte de toutes les expositions susceptibles d'avoir un impact sur la santé tout au long de la vie.

Le PNSE 4 s'inscrit dans le cadre d'une politique française et européenne ambitieuse, notamment structurée par le Pacte vert pour l'Europe (Green Deal), dont l'objectif est de garantir un cadre de vie et des écosystèmes sains aux Européens.

Ce nouveau plan national porte une ambition : mieux comprendre les risques auxquels chacun s'expose afin de mieux se protéger et protéger son environnement. Fondé sur l'approche « Une seule santé », il doit permettre à chacun, citoyen, consommateur, élu, professionnel, chercheur, d'agir pour un environnement favorable à la santé. Il propose des actions concrètes selon quatre axes prioritaires :

- s'informer, se former et informer sur l'état de l'environnement et les bons gestes à adopter ;
- réduire les expositions environnementales affectant la santé ;
- démultiplier les actions concrètes menées par les collectivités dans les territoires ;
- mieux connaître les expositions et les effets de l'environnement sur la santé.

Améliorer la lisibilité de l'étiquetage des produits ménagers

Parmi les actions visant à mieux informer les populations, le PNSE 4 souhaite améliorer la lisibilité de l'étiquetage des produits ménagers. En effet, les Français sont de plus en plus attentifs à la qualité, l'origine et la composition de ce qu'ils achètent, notamment concernant les risques associés à certaines substances chimiques. La mise sur le marché des produits chimiques est encadrée au niveau européen par des réglementations transversales et sectorielles qui prévoient des dispositions concernant l'étiquetage des dangers des substances et des mélanges, et l'inscription de la composition des produits. Cet étiquetage permet d'assurer la transparence quant à la composition des produits mais est souvent difficile à interpréter.

Pour permettre au consommateur de prendre facilement des décisions éclairées, il est aujourd'hui nécessaire que cette information exhaustive sur la composition des produits soit interprétée en termes simples, synthétiques et clairs pour les consommateurs.

Ainsi, une meilleure information des consommateurs sur la bonne utilisation des produits ménagers et leurs impacts sur la santé et l'environnement est un des objectifs du PNSE 4. L'action 3 vise à améliorer la lisibilité de l'étiquetage des produits ménagers pour permettre aux Français d'utiliser ces produits (c'est-à-dire les produits de nettoyage et d'entretien, y compris les produits désinfectants) de manière efficace et sûre, en disposant d'une information claire et fiable. Grâce à une meilleure information des utilisateurs, les impacts sur la santé et l'environnement de ces produits pourront être plus facilement appréhendés et limités.

Un groupe de travail dédié du Conseil national de la consommation, regroupant deux collèges (représentants des organisations professionnelles et représentants des associations de protection des consommateurs) et présidé par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, a été créé afin de proposer des mesures en matière d'amélioration de la lisibilité des étiquetages de ces produits. Ce groupe de travail doit, entre autres, étudier l'opportunité de mettre en place un étiquetage volontaire sur les produits ménagers et de fournir des recommandations. À partir des recommandations de ce groupe, attendues courant 2021, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'environnement, de l'alimentation et du travail (Anses), Santé publique France et l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) seront saisis par les ministères afin de développer un étiquetage volontaire plus illustratif du niveau de vigilance à avoir lors de l'utilisation de ces produits.

Si la réglementation européenne le permet, l'opportunité de rendre cet affichage obligatoire sera étudiée après un premier retour d'expérience.

Le développement de l'information sur les produits ménagers est une illustration concrète des actions du PNSE 4 pour réduire l'impact de l'environnement sur notre santé et changer le quotidien de la population.

tribunes

La sensibilisation des femmes enceintes aux dangers des perturbateurs endocriniens

Actions menées par la ville de Strasbourg

La ville de Strasbourg s'inscrit dans la démarche « Villes et territoires sans perturbateurs endocriniens », charte initiée par le Réseau environnement santé (RES).

Eliabel Seys
Ville et eurométropole de Strasbourg, Direction de la réglementation urbaine, Service hygiène et santé environnementale

La question de l'impact sur la santé des perturbateurs endocriniens n'est pas nouvelle mais fait l'objet d'une acuité soutenue ces derniers temps en France et en Europe. La prise de conscience de l'importance de ce sujet a conduit la ville de Strasbourg à s'inscrire dans la démarche « Villes et territoires sans perturbateurs endocriniens », charte initiée par le Réseau environnement santé (RES).

Dans le cadre de cet engagement, la collectivité mène un programme d'actions contribuant, d'une part, à améliorer ses pratiques d'achats et ses modalités d'intervention interne en vue de limiter la présence de perturbateurs endocriniens, et, d'autre part, à permettre une meilleure connaissance de ceux-ci et l'adoption de pratiques plus vertueuses auprès de différents publics. À titre d'exemples, cette volonté politique a permis d'engager :

– des réflexions sur la commande publique à l'appui d'un diagnostic d'exposition aux perturbateurs endocriniens réalisé dans une structure pour la petite enfance ;

– une démarche de sensibilisation des jardiniers amateurs dans les lotissements de jardins familiaux de la collectivité ;

– un travail spécifique envers les femmes enceintes, par le biais d'ateliers de sensibilisation collectifs.

Cette dernière démarche, lancée dès 2019, a permis pour l'heure de sensibiliser une centaine de femmes enceintes aux enjeux des perturbateurs endocriniens sur le territoire strasbourgeois. Nous proposons un retour d'expérience sur l'origine et la mise en œuvre de ce projet.

Sensibiliser les femmes enceintes aux perturbateurs endocriniens : un enjeu prioritaire

L'intérêt de la sensibilisation pour prévenir l'exposition aux perturbateurs endocriniens

Depuis plusieurs années, l'éducation à la santé environnementale connaît un intérêt croissant, notamment auprès des futurs parents. Les professionnels de santé sont d'ailleurs de plus en plus sollicités pour des conseils et un accompagnement à ce sujet.

Concernant les perturbateurs endocriniens, il apparaît que les femmes enceintes comme le grand public manquent encore de compréhension du sujet. Or, pour se protéger des dangers de ces substances, la connaissance de leur mode d'action et des sources d'exposition est pourtant essentielle. La mise en place d'actions de prévention et de sensibilisation est ainsi une piste pour l'amélioration de la connaissance des perturbateurs endocriniens.

L'information et la sensibilisation des citoyens est également un axe de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2019-2022, dans laquelle les femmes enceintes et les jeunes enfants sont considérés comme populations les plus à risques. Ce plan préconise donc d'engager en priorité des actions à destination des futurs et jeunes parents, portant sur les risques liés aux perturbateurs endocriniens pendant la période périnatale notamment.

Les femmes enceintes, un public particulièrement vulnérable aux effets des perturbateurs endocriniens

Les effets des perturbateurs endocriniens sont particulièrement délétères lors de

certaines « fenêtres d'exposition » : la vie fœtale, l'enfance et la puberté. À ce titre, la grossesse et les premières années de vie sont des périodes sensibles, les femmes enceintes et leurs fœtus étant particulièrement vulnérables aux effets de l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

D'après le concept des « 1 000 premiers jours »[1], la période allant du développement prénatal à la petite enfance représente une fenêtre de grande vulnérabilité, au cours de laquelle des pollutions environnementales peuvent agir directement sur le fœtus mais aussi avoir des effets durables ou à long terme sur sa santé. L'exposition aux perturbateurs endocriniens durant cette période peut en effet causer des anomalies du développement intra-utérin mais aussi l'apparition, plusieurs années après, de troubles et de pathologies à l'âge adulte (dérèglements hormonaux, maladies chroniques, cancers hormono-dépendants…).

Les perturbateurs endocriniens entrent dans la composition de nombreux produits du quotidien et sont présents de manière ubiquitaire dans l'environnement : produits ménagers, cosmétiques, alimentation et contenants, mobiliers, jouets, textiles… Les expositions des femmes enceintes à ces substances sont donc multiples mais aussi chroniques.

Le contrôle et la réduction de l'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse apparaissent donc comme un enjeu prioritaire. Si la suppression des perturbateurs endocriniens présents dans les produits est l'objectif ultime, un changement des comportements par l'adoption de bons gestes au quotidien peut toutefois permettre de prévenir leurs effets néfastes pour la santé.

Un mode d'intervention de plus en plus instauré sur le territoire

Sur la base de ces constats, plusieurs actions de sensibilisation spécifiquement destinées aux femmes enceintes sont mises en œuvre en France depuis plusieurs années. À titre d'exemple, le CHU de Poitiers a étudié en 2017-2018 l'impact de la prévention sur l'exposition des femmes enceintes aux perturbateurs endocriniens, à travers le programme « Ma maison mon environnement santé » porté par la Mutualité française Nouvelle-Aquitaine (étude PREVED).

L'association WECF (Women Engage for a Common Future) déploie quant à elle des ateliers « Nesting » d'information et sensibilisation en faveur d'un environnement intérieur sain pour les futurs parents (renvoi sur l'encadré).

Enfin, dans le cadre du projet FEES (Femmes enceintes, environnement et santé), la Mutualité française et l'Association pour la prévention de la pollution atmosphérique (Appa) proposent des ateliers pratiques à destination des futurs parents et parents de jeunes enfants, visant à réduire les sources d'exposition aux polluants et les risques sanitaires associés.

Présentation de l'action menée par la ville de Strasbourg

Ces différents éléments, rejoignant la volonté politique de la ville de Strasbourg de prévenir l'exposition de ses habitants aux perturbateurs endocriniens, ont renforcé le choix de mener une action de sensibilisation spécifique envers les femmes enceintes du territoire.

Définition des objectifs

L'objectif du projet est de sensibiliser et informer de futures mères sur les dangers des perturbateurs endocriniens – sources d'exposition, fenêtres de vulnérabilité, impacts potentiels sur la santé – lors d'ateliers interactifs. La remise d'un panier de légumes issus de la filière biologique, en fin de séance, permet également de découvrir l'intérêt d'une alimentation saine.

À terme, le projet entend accompagner le changement de pratiques et l'adoption de bons gestes au quotidien pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens des femmes enceintes et de leur fœtus.

Description du projet

Dans le cadre du plan régional santé environnement 3 Grand-Est et de son appel à projets de 2018, une première expérimentation de cette action a été soutenue financièrement par l'agence régionale de santé Grand-Est en 2019-2020. Prévu initialement pour une durée d'un an, le projet a été décalé puis interrompu à la suite de la crise de la Covid-19.

L'ensemble de la démarche a été animé par un prestataire externe, l'Avis en vert, structure de conseil et d'accompagnement de projets en santé environnementale.

Mobilisation du public

Un premier travail de recensement puis de mobilisation des participantes a été effectué

Fiche technique d'un atelier de sensibilisation

Public cible
Atelier destiné exclusivement aux femmes enceintes de la ville de Strasbourg.

Nombre de participantes
6 à 12 personnes par séance.

Durée d'un atelier
1 h 15.

Lieu
Principalement dans les centres médico-sociaux (CMS) de la ville de Strasbourg.

Déroulé d'une séance :
- introduction théorique sur les perturbateurs endocriniens : de quoi parle-t-on et pourquoi faut-il réduire l'exposition ? ;
- où retrouve-t-on des perturbateurs endocriniens et comment les éviter : les bons gestes à adopter au quotidien ;
- atelier pratique de confection d'un produit d'entretien ou d'un cosmétique ne contenant pas de perturbateurs endocriniens ;
- les perturbateurs endocriniens dans l'assiette, et présentation des Amap ;
- distribution d'un panier de légumes biologiques provenant d'une Amap, accompagné d'une fiche recette de saison.

Bilan de l'atelier
Distribution d'une fiche résumé et évaluation de l'atelier à l'aide d'un questionnaire de satisfaction.

1. Voir également la théorie de l'origine développementale de la santé et des maladies (en anglais, DOHaD : Developmental Origins of Health and Disease).

en lien avec les services de la collectivité. Les sages-femmes de protection maternelle et infantile (PMI) ont été particulièrement mobilisées pour informer les patientes de l'existence du projet et les orienter vers les ateliers. Des actions de communication, envoi de courriers aux professionnels de santé ou relais sur les réseaux sociaux, ont également permis de faire connaître largement l'action. Finalement, c'est le lien avec les acteurs de terrain (centres médico-sociaux et centres socioculturels) qui a facilité la mise en œuvre du projet dans les différents quartiers.

Contenu des ateliers

Les temps de sensibilisation proposés portent sur les risques sur la santé causés par les perturbateurs endocriniens ainsi que sur l'origine de ces substances et les bons gestes à adopter.

La démarche d'animation est complétée par la remise d'un panier de légumes biologiques provenant d'une Amap[2]. Cette initiative permet de valoriser le principe d'une alimentation saine et les qualités du bio, et d'inciter à la limitation des produits manufacturés qui ne sont pas indemnes de perturbateurs endocriniens.

Critères d'évaluation

En amont de la mise en œuvre de l'action, différents critères d'évaluation quantitatifs et qualitatifs ont été définis.

– Indicateurs de processus, portant sur le déroulement de l'action : nombre d'ateliers réalisés, nombre de personnes sensibilisées, évaluation qualitative de la perception de l'action et des connaissances acquises auprès des personnes sensibilisées (indicateur mesuré *via* le questionnaire de satisfaction).

– Indicateurs de résultat, portant sur l'efficacité de l'action : évolution des représentations, augmentation des connaissances, modification des comportements du public en matière de choix de produits d'entretien, alimentaires, cosmétiques (indicateur mesuré par un questionnaire adressé à distance de l'atelier).

Bilan de l'action

Suite au lancement de cette première expérimentation en juillet 2019, vingt ateliers ont été organisés et une centaine de femmes enceintes sensibilisées. La cible initiale du projet, 200 à 300 femmes, n'a pu être atteinte du fait du contexte sanitaire de l'année 2020 et de l'impossibilité d'organiser des ateliers en présentiel.

Les ateliers ont été évalués très positivement par les participantes, qui apprécient d'obtenir des informations sur les perturbateurs endocriniens et leurs effets sur la santé, mais également de découvrir les bons gestes pour s'en protéger. L'action répond donc globalement à l'enjeu d'éducation à la santé et de sensibilisation sur ce sujet encore mal appréhendé par le public.

Éléments de réussite de l'action

Différents facteurs, capitalisables sur d'autres territoires, ont contribué à la réussite de cette action. Tout d'abord, celle-ci s'inscrit dans un contexte sociétal favorable avec une attente croissante sur les sujets de santé environnementale et de perturbateurs endocriniens. À l'échelle strasbourgeoise, cela se traduit également par une volonté politique forte menée par l'élu municipal en charge de la santé publique et environnementale.

Dans le cadre d'une action envers les femmes enceintes, la mobilisation du public cible est un enjeu clé. L'implication des professionnels de santé, notamment de la PMI, s'est révélée essentielle pour relayer l'information et recruter des participantes aux ateliers. Les efforts de communication, notamment sur les réseaux sociaux, ont efficacement complété la promotion de cette action. Par ailleurs, il apparaît que la remise d'un panier de légumes en fin de séance constitue un argument supplémentaire pour inciter aux inscriptions.

La question du ciblage d'un public en difficultés sociales, parfois éloigné des préoccupations de santé environnementale, s'est posée lors de la définition du projet. Au-delà de la sensibilisation aux perturbateurs endocriniens, l'éducation à la santé environnementale constitue en effet un levier pour lutter contre les inégalités sociales et territoriales de santé.

En partenariat avec les acteurs de terrain, une attention particulière a été portée à la mise en œuvre d'ateliers dans les quartiers prioritaires de la politique de la ville. Cette dimension mériterait toutefois d'être approfondie dans une future version du projet.

La crise sanitaire liée à la Covid-19 a compromis fortement la mobilisation d'un public de femmes enceintes. La tenue d'ateliers en présentiel n'était plus adaptée, et les séances organisées en visio-conférence à l'automne 2020 n'ont pas rencontré un succès équivalent aux précédentes.

Conclusion : perspectives

Suite à cette première expérimentation, l'élargissement et la pérennisation de ce projet doivent être travaillés. Sous la forme d'une « ordonnance verte », toutes les femmes enceintes du territoire strasbourgeois pourraient bénéficier de conseils en santé environnementale assortis de la remise hebdomadaire d'un panier de légumes biologiques. À terme, la ville de Strasbourg souhaite aller plus loin et amplifier les efforts de prévention de l'exposition aux perturbateurs endocriniens sur toute la période des « 1 000 premiers jours » de l'enfant.

Au-delà de l'enjeu essentiel de sensibilisation des femmes enceintes, un effort supplémentaire sera porté en faveur de la réduction des inégalités de santé, notamment de santé environnementale. La distribution gratuite de paniers de légumes, associée à des temps de sensibilisation, constitue en effet un levier pour promouvoir l'accès pour tout citoyen à une alimentation saine et exempte de perturbateurs endocriniens.

2. Association pour le maintien de l'agriculture paysanne : partenariat entre un groupe de consommateurs et un agriculteur.

tribunes

Actions de l'État au niveau régional : l'exemple de l'ARS de Nouvelle-Aquitaine

Les politiques de santé environnementale de l'État sont déclinées au niveau régional. Exemple des actions lancées et menées en Nouvelle-Aquitaine.

Claire Morisson
Ingénieur sanitaire, ARS Nouvelle-Aquitaine, Direction de la santé publique et environnementale

D'après l'OMS, la santé environnementale comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Elle concerne également la politique et les pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures.

En 2004, la mise en place du premier plan national santé environnement est un révélateur dans les politiques de santé publique : l'environnement n'est plus à considérer simplement au travers de processus réglementaires de protection des milieux, mais bien comme un véritable déterminant de santé, qu'il faut intégrer aux politiques de prévention et promotion de la santé publique. Quinze ans plus tard, il semble évident que l'environnement joue un rôle majeur dans nos parcours de vie. Ainsi, les observations dans le monde animal et les impacts sur la biodiversité, les liens de plus en plus forts entre des substances chimiques et des pathologies ou troubles de la santé chez l'homme, la théorie des origines développementales de la santé (DOHaD) et le concept des « 1 000 premiers jours », les crises sanitaires récentes, ou encore la question des inégalités de santé, viennent renforcer l'urgence à développer la santé environnementale.

Si les données de santé (cancers hormonodépendants, maladies métaboliques, troubles de la reproduction, malformations congénitales, pubertés précoces, troubles neurocomportementaux…) continuent de nous interroger sur nos modes de vie, la question des perturbateurs endocriniens vient bousculer nos schémas de pensées. Présents partout dans nos environnements, ils remettent en question nos principes de protection réglementaires basés sur des normes, puisqu'ils peuvent avoir des effets majorés à faible dose, parfois retardés et souvent dépendants de la période de la vie.

Une stratégie régionale de prévention et de promotion de la santé environnementale autour de la petite enfance

En 2014, la première stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens a décidé l'ARS Aquitaine à élaborer une stratégie régionale de prévention et de promotion de la santé environnementale autour de la petite enfance. Celle-ci a pour objectif la réduction des expositions aux substances chimiques, dont les perturbateurs endocriniens, dans l'environnement intérieur des enfants, et cela dès la vie fœtale. Cette fenêtre d'exposition nous paraît en effet la plus vulnérable et nous décidons d'axer cette politique sur les femmes enceintes et les enfants de 0 à 6 ans.

Comment réduire ces expositions ? Des solutions existent déjà et vont contribuer à la réussite de cette politique : il est possible d'adopter des bons gestes, de substituer des produits, de mieux les utiliser ou de faire des choix éclairés : aérer son logement régulièrement, préférer des produits labélisés moins formulés en produits chimiques potentiellement PE, limiter l'utilisation de cosmétiques chez la femme enceinte, préférer des

contenants alimentaires en verre et limiter l'utilisation des plastiques, laver les vêtements neufs et aérer les nouveaux meubles, être vigilant sur les produits en contact avec le bébé et l'enfant… La plupart de ces bons gestes sont accessibles, relèvent du bon sens et sont sources d'économies. Néanmoins, en 2014, ils sont peu connus des professionnels de santé et des professionnels de la petite enfance en contact avec nos publics cibles, n'étant pas toujours des sujets abordés en formation initiale et continue.

Une stratégie basée sur deux grands leviers : le plaidoyer en santé et le financement d'actions

Le plaidoyer ou le discours en faveur de la prise en compte de la santé environnementale est nécessaire à l'adhésion des professionnels, et évolue en fonction des nouvelles données probantes, des études et politiques nationales et de la réglementation, même si celle-ci peine à répondre à l'ensemble de nos questions. C'est une démarche continue, qui permet de faire adhérer de nouveaux partenaires, au fur et à mesure de la progression de cette politique.

Quant au financement d'actions, nous finançons des opérateurs (associations, experts) dans le cadre d'appels à projets et de campagnes annuelles qui portent des actions sur les territoires vers tous les professionnels : maternités, PMI et collectivités, crèches, écoles de formations, pharmaciens, assistantes maternelles…

L'implication des maternités est apparue dès 2015 essentielle pour transmettre les bons messages aux parents et pour faire évoluer les pratiques et les produits dans ces services. Ainsi, l'association WECF (Women Engage for a Common Futur) a organisé onze formations destinées aux soignants pour la mise en place d'ateliers santé environnement : 180 animatrices formées proposent des ateliers pour repérer les labels, comprendre les étiquetages, se repérer dans les produits de la vie quotidienne (lire p. 45).

Concernant les changements de pratiques, l'Association habitat santé environnement a organisé des conférences et des minidiagnostics dans toutes les maternités de la région, et l'agence Primum non nocere accompagne actuellement douze d'entre elles pour mettre en place ces changements : nettoyage des sols à la microfibre, choix des couches, élimination des produits à risque au contact de l'enfant (nettoyage des berceaux), contrôle des cosmétiques et produits d'hygiène, création de chambres pédagogiques et d'expositions, création de salles de petit-déjeuner (choix de contenants en verre, circuits courts)… Cette démarche est transversale et concerne de nombreux services dans l'établissement : services techniques, services d'hygiène, services achats, cuisines, blanchisseries, direction… Des groupes d'échange entre maternités permettent de mutualiser les actions remarquables et de nombreuses initiatives voient le jour, initiées par les soignants. En toute cohérence, ce volet santé environnement fait partie intégrante du label « Prévenir pour bien grandir », développé par l'ARS en 2019, et trouve un écho à la transition écologique voulue par le Ségur de la santé.

Concernant les crèches, nous avons soutenu l'association Ekolondoi et les agences Alicse et ODE pour l'élaboration de deux guides de recommandations dans les établissements d'accueil du jeune enfant. Le premier, sorti en 2017, s'intéresse à la ventilation, aux produits d'entretien, aux produits d'hygiène dans la salle de change, aux produits de loisirs créatifs et aux contenants alimentaires. Le second guide, sorti début 2020, traite des questions d'implantation, de construction et de rénovation. Ces guides sont basés sur des observations de terrain, sur des pratiques en place qui, parfois, présentent des risques d'exposition à des substances chez l'enfant, dont les perturbateurs endocriniens. Les recommandations visent ainsi à aider les responsables de ces structures à les repérer et à les substituer lorsque cela est possible. Afin de les diffuser, nous soutenons des conférences vers les professionnels des PMI et les collectivités territoriales, le programme SAFE-Li, qui consiste à accompagner une collectivité volontaire jusqu'aux changements de pratiques, devenant ainsi référente pour son territoire (ville de Gradignan, communautés d'agglomération du Pays basque et Bergeracoise, Tulle Agglo…), ou encore l'accompagnement de crèches associatives. De nombreuses initiatives locales voient également le jour, comme le magnifique travail réalisé par la ville de Limoges dans ses crèches.

Depuis 2019, nous souhaitons sensibiliser les assistantes maternelles : création d'un spectacle de théâtre, *Les Parents thèses*, suivi d'un débat sur les questions de santé environnement, et webinaires (Mutualité française Nouvelle-Aquitaine), kit spécifique (WECF). Ces actions, en cours de diffusion, sont en lien étroit avec les travaux des PMI, des caisses d'allocations familiales et des collectivités.

Concernant particulièrement la politique des achats, nous portons depuis 2016 une attention spécifique pour sensibiliser les acheteurs publics, en partenariat avec l'association 3AR (Association aquitaine des acheteurs publics responsables), qui propose des formations, des rencontres et l'élaboration de clausiers types (produits d'entretien, gels hydro-alcooliques).

De nombreuses autres actions sont mises en œuvre, comme les travaux menés par l'union régionale des professionnels de santé pharmaciens pour le déploiement d'ambassadeurs vers les officines, un projet d'outil pédagogique vers les enfants avec CAP Sciences, des outils destinés aux sages-femmes libérales (WECF), ou encore la réalisation d'ateliers de sensibilisation vers le grand public (Mutualité française, Au fil des Séounes, Objectif santé environnement, Co-actions, réseau des CPIE, Générations cobayes…).

Au-delà des questions de formation initiale et continue de tous les professionnels de la petite enfance, nous essayons d'inscrire notre plaidoyer dans toutes les politiques portées par l'ARS afin de le renforcer. La stratégie « petite enfance » est une des priorités du projet régional de santé ainsi que du plan régional santé-environnement : sensibilisation des collectivités territoriales, formation des professionnels de santé (écoles de sages-femmes, d'auxiliaires de puériculture, projet de MOOC…). Les contrats locaux de santé sont également l'occasion d'inscrire cette stratégie dans les territoires. L'adhésion des

Tous les outils sont disponibles en ligne

- https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/strategie-regionale-en-sante-environnementale-autour-de-la-petite-enfance
- https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/deuxieme-strategie-nationale-sur-les-perturbateurs-endocriniens-2019-2022
- https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sante-environnement-4-pnse-4-mon-environnement-ma-sante-2020-2024

collectivités à la charte « Villes et territoires sans perturbateurs endocriniens » du Réseau environnement santé en est un autre levier.

Enfin, la crise sanitaire a fait entrer massivement des biocides dans tous nos environnements. Ces produits, nécessaires et utiles à la gestion de la crise, restent pour certains d'entre eux des produits à risque pour les enfants. De nombreux témoignages sur les désinfectants ou détergents sont venus alimenter nos inquiétudes. Nous avons pu, avec l'aide du CPIAS, d'Ekolondoi, de 3AR et de la Mutualité française, élaborer des recommandations pour les manipuler ou les choisir dans les meilleures conditions possibles[1].

La question des perturbateurs endocriniens est complexe et interroge nos modes de raisonnements et nos réglementations. Il manque beaucoup de réponses à ces questions, mais l'enquête Esteban, portant sur la présence de polluants (bisphénols, phtalates, parabènes, éthers de glycol…) dans l'organisme des enfants et des adultes, nous pousse à réagir : « *Ces polluants sont présents dans l'organisme de l'ensemble des adultes et des enfants. Des niveaux d'imprégnation plus élevés sont retrouvés chez les enfants.* » Parmi ces substances, certaines sont très fortement suspectées d'être des perturbateurs endocriniens.

La deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, plus volontaire, est venue renforcer nos convictions et ouvrir de nouveaux champs. Ainsi, nous pensons faire évoluer notre politique vers d'autres périodes de la vie tout aussi vulnérables : la puberté et l'adolescence, mais également la période préconceptionnelle.

La stratégie régionale de prévention et promotion de la santé environnementale autour de la petite enfance se déploie progressivement dans notre région depuis 2014. Ses résultats sont le fruit d'un investissement important de l'ARS mais, avant tout, de l'extraordinaire travail partenarial mené avec tous les acteurs de la petite enfance.

Il nous paraît toujours urgent d'agir, d'impulser des dynamiques partenariales avec les acteurs des territoires pour diffuser les bonnes pratiques. Pour cela, pas besoin d'attendre des réglementations pour favoriser les bons gestes, il suffit de peu et il y a déjà de nombreuses actions possibles à mutualiser pour prévenir ces expositions.

1. Avis relatif à l'opportunité d'un nettoyage spécifique ou d'une désinfection de l'espace public : **https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=791**

Bibliographie générale

1. Airaksinen R., Rantakokko P., Eriksson J. G., Blomstedt P., Kajantie E., Kiviranta H. « Association between type 2 diabetes and exposure to persistent organic pollutants ». *Diabetes care*, 2011, 34 (9), 1972-9.
2. Albouy-Llaty M., Rouillon S., El Ouazzani H., Rabouan S., Group DisProSE, Migeot V. « Environmental health knowledge, attitudes and practices of French prenatal professional working with socially underprivileged population : A qualitative study ». *Int J Environ Res Public Health*, juillet 2019, 16 (14).
3. Alonso-Magdalena P., Morimoto S., Ripoll C., Fuentes E., Nadal A. « The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance ». *Environmental health perspectives*, 2006, 114 (1), 106-12.
4. Anses. **https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0179Ra.pdf**
5. Anses. *Élaboration d'une méthodologie d'évaluation du caractère perturbateur endocrinien des substances chimiques*. 2021. **https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0179Ra.pdf**
6. Attina T. M., Hauser R., Sathyanarayana S., Hunt P. A., Bourguignon J.-P., Myers J. P., *et al*. « Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: A population-based disease burden and cost analysis ». *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, déc. 2016, 4 (12), 996-1003.
7. Auger J., Kunstmann J. M., Czyglik F., Jouannet P. « Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years ». *The New England Journal of Medicine*, 1995, 332, 5, 281-5.
8. Bern H., *et al*. « Statement from the work session on chemically-induced alterations in sexual development: The wildlife/human connection ». *In* : Colborn T., Clement C., (dir.). *Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection*. États-Unis, New Jersey : Princeton Scientific Publishing Co, 1992, 1-8. **http://www.ourstolenfuture.com/consensus/wingspread1.htm**
9. Bertazzi P. A., Consonni D., Bachetti S., Rubagotti M., Baccarelli A., Zocchetti C., *et al*. « Health effects of dioxin exposure: A 20-year mortality study ». *American journal of epidemiology*, 2001, 153 (11), 1031-44.
10. Bouchard M.-F., Oulhote Y., Sagiv S. K., Saint-Amour D., Weuve J. « Polychlorinated biphenyl exposures and cognition in older U.S. adults: NHANES (1999-2002) ». *Environ Health Perspect*, 2014, 122 (1), 73-8.
11. Boucher O., Muckle G., Bastien C. H. « Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: A neuropsychologic analysis ». *Environ Health Perspect*, 2009, 117 (1), 7-16.
12. Brucker-Davis F. « Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function ». *Thyroid*, 1998, 8 (9), 827-56.
13. Brucker-Davis F., Ferrari P., Boda-Buccino M., Wagner-Mahler K., Pacini P., Gal J., *et al*. « Cord blood thyroid tests in boys born with and without cryptorchidism: Correlations with birth parameters and in utero xenobiotics exposure ». *Thyroid*, 2011, 21 (10), 1133-41.
14. Cabaton N. J., Wadia P. R., Rubin B. S., Zalko D., Schaeberle C. M., Askenase M. H., Gadbois J. L., Tharp A. P., Whitt G. S., Sonnenschein C., Soto A. M. « Perinatal exposure to environmentally relevant levels of bisphenol A decreases fertility and fecundity in CD-1 mice ». *Environ Health Perspect,* 2011, 119 (4), 547-52.
15. Camard J.-P., Colombier. « Perturbateurs endocriniens. Effets sur la santé et leviers d'action en Région ». *Focus Santé*, mars 2019. Observatoire régional de santé d'Île-de-France. **https://www.ors-idf.org/fileadmin/DataStorageKit/ORS/Etudes/2019/Perturbateurs/2019_FOCUS_perturbateurs_endocriniens_vd_2e_ed.pdf**
16. Chevalier N., Brucker-Davis F., Lahlou N., Coquillard P., Pugeat M., Pacini P., *et al*. « A negative correlation between insulin-like peptide 3 and bisphenol A in human cord blood suggests an effect of endocrine disruptors on testicular descent during fetal development ». *Hum Reprod*, 2015, 30 (2), 447-53.
17. Chevalier N., Fenichel P. « Endocrine disruptors: New players in the pathophysiology of type 2 diabetes ? » *Diabetes & metabolism*, 2015, 41 (2), 107-15.
18. Cohn B. A., La Merrill M., Krigbaum N. Y., Yeh G., Park J. S., Zimmermann L., *et al*. « DDT exposure in utero and breast cancer ». *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (8), 2865-72.
19. Colborn T., vom Saal F. S., Soto A. M. « Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans ». *Environ Health Perspect,* 1993, 101, 378-384.
20. Commission européenne. 2020. **https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=COM%3A2020%3A667%3AFIN**
21. Commission européenne. Annexes du règlement délégué (UE) de la Commission modifiant les annexes II

et III du règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides. Commission Delegated Regulation, 2020.

22. Commission européenne. *Chemicals Strategy for Sustainability Towards a Toxic-Free Environment. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committeee and the Committee of the Regions*. 2020. https://ec.europa.eu/environment/pdf/chemicals/2020/10/Strategy.pdf
23. Commission européenne. Communication au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions. *Vers un cadre complet de l'Union européenne en matière de perturbateurs endocriniens*. 7/11/2018. COM (2018) 734 final. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:52018DC0734
24. Commission européenne. *Communication from the Commission to the Council and the European Parliament on the implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters: A Range of Substances Suspected of Interfering with the Hormone Systems of Humans and Wildlife*. (COM [1999] 706) / COM/2001/0262 final/, Pub. L. No. COM (2001) 262, 1 (2001). https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:52001DC0262&qid=1586876436148
25. Commission européenne. *Community Strategy for Endocrine Disruptors. A Range of Substances Suspected of Interfering with the Hormone Systems of Humans and Wildlife*. 1999. https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:1999:0706:FIN:EN:PDF
26. Commission européenne. *Executive summary of the fitness check on endocrine disruptors of the communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committeee and the Committee of the Regions*. 2020.
27. Coumoul X. (dir.). *Toxicologie*. Dunod, 2019.
28. Delbays-Atge E., Mang-Joubert L. « Changement des comportements en santé environnementale. Exemples des programmes de sensibilisation Nesting et MA Maison MA Santé ». *Rev. Méd. Périnat.*, sept. 2017, 9, 3, 157-64.
29. Delpierre C., Lepeule J., Cordier S., *et al.* « DOHaD. Les apports récents de l'épidémiologie ». *Médecine/sciences*, janv. 2016, 1, 32, 21-26.
30. Demeneix B., Slama R. *Endocrine Disruptors: From Scientific Evidence to Human Health Protection*. Bruxelles : Parlement européen, 2019, 132 p. https://www.europarl.europa.eu/thinktank/fr/document.html?reference=IPOL_STU(2019)608866
31. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.-P., Giudice L. C., Hauser R., Prins G. S., Soto A. M., *et al*. « Endocrine-disrupting chemicals : An Endocrine Society scientific statement ». *Endocr Rev*, 2009, 30 (4), 293-342.
32. ECHA, EFSA, JRC, Andersson N., Arena M., Auteri D., Barmaz S., Grignard E., Kienzler A., Lepper P., Maria Lostia A., Munn S., Parra Morte J. M., Pellizzato F., Tarazona J., Terron A., Van der Linden S. « Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of regulations (EU) No 528/2012 and (EC) 1107/2009 ». *EFSA Journal,* 2018, 16, 1-135.
33. El Ouazzani H., Rouillon S., (dir.), Venisse N., Sifer-Rivière L., Dupuis A., Cambien G., Gourgues A.-S., Pierre-Eugène P., Pierre F., Rabouan S., Group DisProSE, Migeot V., Albouy-Llaty M. « Perinatal environmental health education intervention to reduce exposure to endocrine disruptors: Protocol of PREVED study ». Essais 2021 (révisions mineures).
34. Eustache F., Mondon F., Canivenc-Lavier M.-C., Lesaffre C., Fulla Y., Berges R., Cravedi J.-P., Vaiman D., Auger J. « Chronic dietary exposure to a low-dose mixture of genistein and vinclozolin modifies the reproductive axis, testis transcriptome, and fertility ». *Environ Health Perspect,* 2009, 117 (8), 1272-9.
35. Everett C. J., Frithsen I. L., Diaz V. A., Koopman R. J., Simpson W. M. Jr., Mainous A. G. 3rd. « Association of a polychlorinated dibenzo-p-dioxin, a polychlorinated biphenyl, and DDT with diabetes in the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey ». *Environmental research*, 2007, 103 (3), 413-8.
36. Fischer L. J., Seegal R. F., Ganey P. E., Pessah I. N., Kodavanti P. R. « Symposium overview : Toxicity of non-coplanar PCBs ». *Toxicol Sci*, 1998, 41 (1), 49-61.
37. Gorza M., Bolter F., (coord.). « Les besoins fondamentaux des enfants ». *La Santé en action*, mars 2019, 447. Éd. Santé publique France https://santepubliquefrance.fr
38. Graham J. A. « Chemical industry's research program on hormonally active agents (HAAS) ». Conférence de Tsukuba, 2001, 7 p.
39. Granovetter M. « Economic Action and Social Structure: The Problem of Embeddedness ». *American Journal of Sociology*, vol. 91, n° 3, 1985, pp. 481-510.
40. Grignon C., Dupuis A., Albouy-Llaty M., Condylis M., Barrier L., Carato P., Brunet B., Migeot V., Venisse N. « Validation of a probe for assessing deconjugation of glucuronide and sulfate phase II metabolites assayed through LC-MS/MS in biological matrices ». *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci,* sept. 2017, 1061-1062, 72-78.
41. Habert R., Livera G., Rouiller-Fabre V. « Toxicologie de la reproduction ». *In* : Saint-Dizier M., Chastant-Maillard S., (dir.). *La Reproduction animale et humaine.* Quae éditions, « Synthèses », 2014, 507-531.
42. Habert R., Muczynski V., Grisin T., Moison D., Messiaen S., Frydman R., Benachi A., Delbes G., Lambrot R., Lehraiki A., N'tumba-Byn T., Guerquin M.-J., Levacher C., Rouiller-Fabre V., Livera G. « Concerns about the widespread use of rodent models for human risk assessments of endocrine disruptors ». *Reproduction,* 2014, 147 (4), R119-29.
43. Hardell L., Bavel B., Lindstrom G., Eriksson M., Carlberg M. « In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk ». *Int J Androl*, 2006, 29 (1), 228-34.
44. Harvard University. « The Foundations of Lifelong Health Are Built in Early Childhood ». The Foundations of Lifelong Health https://harvard.edu
45. Haug L. S., Sakhi A. K., Cequier E. « In-utero and childhood chemical exposome in six European mother-child cohorts ». *Environment International*, 2018, 121, 751–63.
46. Hurley P. M. « Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents ». *Environ Health Perspect*, 1998, 106 (8), 437-45.
47. Johansson H. K. L., Svingen T., Fowler P. A., Vinggaard A. M., Boberg J. « Environmental influences on ovarian dysgenesis developmental windows sensitive to chemical exposures ». *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13 (7), 400-14.
48. Kortenkamp A., Martin O., Faust M., Evans R., McKinlay R., Orton F., Rosivatz E. *State of the art assessment of endocrine disrupters*. Rapport final à la Commission européenne, 2011.

Bibliographie générale

49. Lee D. H., Lee I. K., Song K., Steffes M., Toscano W., Baker B. A., *et al*. « A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes : Results from the National Health and Examination Survey 1999-2002 ». *Diabetes care*, 2006, 29 (7), 1638-44.
50. Legler J., Fletcher T., Govarts E., Porta M., Blumberg B., Heindel J. J., *et al*. « Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union ». *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2015, 100 (4), 1278-88.
51. Loi n° 2018-771 du 5 septembre 2018 pour la liberté de choisir son avenir professionnel. Legifrance. NOR : MTRX1808061L. JORF n°0205 du 6 septembre 2018. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000037367660/
52. Macilwain C. « US Panel Split on Endocrine Disruptors ». *Nature*, oct. 1998, 6705, 828.
53. Magliano D. J., Loh V. H., Harding J. L., Botton J., Shaw J. E. « Persistent organic pollutants and diabetes : A review of the epidemiological evidence ». *Diabetes & metabolism*, 2014, 40 (1), 1-14.
54. Martin O., Scholze M., Ermler S., McPhie J., Bopp S. K., Kienzler A., Parissis N., Kortenkamp A. « Ten years of research on synergisms and antagonisms in chemical mixtures: A systematic review and quantitative reappraisal of mixture studies ». *Environ Int,* 2021, 146, 106206.
55. Michalek J. E., Pavuk M. « Diabetes and cancer in veterans of Operation Ranch Hand after adjustment for calendar period, days of spraying, and time spent in Southeast Asia ». American College of Occupational and Environmental Medicine. *Journal of occupational and environmental medicine*, 2008, 50 (3), 330-40.
56. Michel C. « How to regulate endocrine disrupting chemicals : Feedback and future development ». *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 2019, 7, 21-25.
57. Ministère de la Transition écologique et solidaire, ministère des Solidarités et de la Santé. 2019. *Deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. 2019-2022*. 2019, 24 p. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/snpe_2__2019_2022.pdf
58. Multigner L. « Reprotoxiques. Perturbateurs endocriniens ». *Environnement, Risques & Santé*, 2007, 6, 461-462. https://www.jle.com/fr/revues/ers/sommaire.phtml?cle_parution=2086
59. Multigner L., Ndong J. R., Giusti A., Romana M., Delacroix-Maillard H., Cordier S., *et al*. « Chlordecone exposure and risk of prostate cancer ». *J Clin Oncol*, 2010, 28 (21), 3457-62.
60. Myers J. P., vom Saal F. S., Akingbemi B. T., Arizono K., Belcher S., Colborn T., Chahoud I., Crain D. A., Farabollini F., Guillette L. J. Jr. « Why public health agencies cannot depend on good laboratory practices as a criterion for selecting data : The case of bisphenol A ». *Environmental health perspectives*, 2008, 117, 309-315.
61. Newbold R. R., Padilla-Banks E., Jefferson W. N. « Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations ». *Endocrinology*, 2006, 147 (6 Suppl.), S11-7.
62. OCDE. *Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption*. OCDE, 2018.
63. Parlement européen. Regulation (EC) No 1223/2009 of 30 November 2009 on cosmetic products. 2009.
64. Preau L., Fini J.-B., Morvan-Dubois G., Demeneix B. « Thyroid hormone signaling during early neurogenesis and its significance as a vulnerable window for endocrine disruption ». *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1849 (2), 112-21.
65. Rouillon S., Deshayes-Morgand C., Enjalbert L., Rabouan S., Hardouin J.-B. Group DisProSE, Migeot V., Albouy-Llaty M. « Endocrine disruptors and pregnancy : Knowledge, attitudes and prevention behaviors of French women ». *Int J Environ Res Public Health*, sept. 2017, 14 (9), 1021.
66. Rouillon S., El Ouazzani H., Hardouin J.-B., Enjalbert L., Dupuis A., Venisse N., Gourgues A.-S., Pierre F., Rabouan S., Group DisProSE, Migeot V., Albouy-Llaty M. « How to educate pregnant women to environmental health ? » *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17 (6), 2156.
67. Rouillon S., El Ouazzani H., Rabouan S., Migeot V., Albouy-Llaty M. « Determinants of risk perception related to exposure to endocrine disruptors during pregnancy : A qualitative and quantitative study on French women ». *Int J Environ Res Public Health*, oct. 2018, 15 (10).
68. Ruel J., Allaire C., Moreau A.-C., Kassi B., Brumagne A., Delample A., Grisard C., Pinto da Silva F. *Communiquer pour tous. Guide pour une information accessible*. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018, 116 p.
69. Schiffelers M.-J. W. A., Blaauboer B. J., Bakker W. E., Hendriksen C. F. M., Krul C. « Regulatory acceptance and use of the extended One Generation Reproductive Toxicity Study within Europe ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, fév. 2015, 71 (1), 114-24.
70. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). *Opinion on triclosan*. Commission européenne, 2011.
71. Sharpe R., Skakkebaek N. « Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract ? » *The Lancet*, 1993, 341, 1392-5.
72. Skakkebaek N. E., Rajpert-De Meyts E., Main K. M. « Testicular dysgenesis syndrome : An increasingly common developmental disorder with environmental aspects ». *Hum Reprod*, 2001, 16 (5), 972-8.
73. Tsomartova D. A., Yaglova N. V., Yaglov V. V. « Changes in canonical beta-Catenin/Wnt signaling activation in the adrenal cortex of rats exposed to endocrine disruptor dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) during prenatal and postnatal ontogeny ». *Bull Exp Biol Med*, 2018, 164 (4), 493-6.
74. Vulsma T. « Impact of exposure to maternal PCBs and dioxins on the neonate's thyroid hormone status ». *Epidemiology*, 2000, 11 (3), 239-41.
75. WECF France. *Enquête sur l'impact social du projet Nesting*. 2020.
76. Wild C. P. « Complementing the genome with an « exposome » : The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology ». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, août 2005, 14 (8), 1847-50.
77. Zafon C., Obiols G., Mesa J. « Preoperative TSH level and risk of thyroid cancer in patients with nodular thyroid disease : Nodule size contribution ». *Endocrinol Nutr*, 2015, 62 (1), 24-8.

EHESP

Un dossier documentaire consacré aux perturbateurs endocriniens est disponible sur le portail de l'EHESP : https://documentation.ehesp.fr/index.php?lvl=cmspage&pageid=6&id_rubrique=314