

N° 3662

ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958
TREIZIÈME LÉGISLATURE

Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale
le 12 juillet 2011

N° 765

SÉNAT

SESSION EXTRAORDINAIRE DE 2010-2011

Enregistré à la Présidence du Sénat
le 12 juillet 2011

**OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION
DES CHOIX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES**

RAPPORT

sur les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution

Fait par

M. Gilbert BARBIER,
Sénateur

Déposé sur le Bureau de l'Assemblée nationale
par M. Claude BIRRAUX

Président de l'Office.

Déposé sur le Bureau du Sénat
par M. Bruno SIDO

Vice-Président de l'Office.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	7
I. LE SYSTÈME HORMONAL ET SA PERTURBATION	11
A. FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME HORMONAL ET PERTURBATEURS	
ENDOCRINIENS	11
1. <i>Le rôle des hormones</i>	11
a) Définitions	11
b) Rôle des hormones	11
2. <i>Les perturbateurs endocriniens</i>	12
a) Définition	12
b) Mécanismes d'action	13
B. DES SUBSTANCES INDISSOCIABLES DE NOTRE QUOTIDIEN	14
1. <i>Les hormones naturelles ou de synthèse</i>	14
2. <i>Les substances anthropiques</i>	14
II. ASSISTE-T-ON À UNE MULTIPLICATION DE MALADIES	
ENVIRONNEMENTALES ?	17
A. DES MALADIES ENVIRONNEMENTALES ?	17
1. <i>L'augmentation de l'incidence des cancers hormono-dépendants</i>	17
a) Le cancer de la prostate	17
b) Le cancer du sein.....	18
c) Le cancer de l'ovaire	18
d) Le cancer de la thyroïde.....	18
2. <i>Les autres maladies</i>	19
(1) L'obésité.....	19
(2) Les maladies neuro-dégénératives	21
B. LA FERTILITÉ HUMAINE EN DANGER ?	21
1. <i>L'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire</i>	22
a) La formulation de l'hypothèse, de McLeod à Skakkebaek et Carlsen.....	22
(1) <i>L'altération de la qualité du sperme</i>	24
(2) Le déclin spermatique.....	24
(3) Le cancer du testicule	26
(4) Les cryptorchidies et hypospadias	28
2. <i>La fécondité féminine</i>	30
a) L'âge de la puberté et de la ménopause évolue-t-il ?.....	30
b) L'endométriose.....	30
c) Le syndrome des ovaires polykystiques	31
C. CAUSES OU CORRÉLATIONS ?	31
1. <i>Les critères de la causalité</i>	31
a) La démarche du CIRC	32
b) L'établissement de la causalité selon Hill	33
2. <i>La multiplicité des facteurs environnementaux</i>	33

a) Les limites de l'épidémiologie.....	34
b) Des influences multiples.....	34
(1) En matière de reproduction.....	34
(2) En matière de cancers.....	35
III. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, UNE RÉVOLUTION ?.....	37
A. DE LA NATURE À L'HOMME.....	37
1. <i>La faune sauvage</i>	38
a) Les alligators du lac Apopka.....	38
b) L'aigle américain et Rachel Carson.....	38
c) Le pseudo-hermaphrodisme des gastéropodes marins.....	40
d) L'impact sur les poissons.....	40
e) De nombreux autres espèces atteintes.....	41
2. <i>Les perturbateurs endocriniens dans les milieux aquatiques et l'eau potable ?</i>	43
a) La présence des hormones.....	43
b) Les autres perturbateurs endocriniens dans l'eau.....	44
3. <i>Les médicaments et l'environnement : un système lacunaire</i>	46
a) La présence généralisée des médicaments dans l'environnement.....	46
b) Quelle dangerosité pour l'homme ?.....	48
c) Une régulation déficiente.....	48
4. <i>Les études de laboratoire</i>	50
a) La découverte des effets du bisphénol A.....	50
b) De l'animal à l'homme.....	52
c) Perturbateurs endocriniens et reproduction humaine, un domaine déjà bien documenté.....	55
5. <i>Distilbène (diethylstilbestrol) et chlordécone, deux preuves chez l'homme</i>	59
a) Le « modèle » du Distilbène.....	59
b) La chlordécone aux Antilles.....	61
B. LA NAISSANCE DU CONCEPT DE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS.....	61
1. <i>L'invention du mot à Wingspread en 1991</i>	62
2. <i>Un concept en débat</i>	68
a) Les perturbateurs endocriniens sont-ils toujours délétères ?.....	68
b) Les perturbateurs endocriniens, une famille ou des produits et des usages ?.....	69
C. UNE RÉVOLUTION TOXICOLOGIQUE ?.....	70
1. <i>La toxicologie « classique »</i>	70
a) Paracelse et la linéarité.....	70
b) Des doses mortelles aux doses journalières admissibles.....	71
c) La critique philosophique de la toxicologie classique.....	72
2. <i>Un changement de paradigme</i>	74
a) Faibles doses, bioaccumulation et effets paradoxaux.....	74
b) Effet fenêtre.....	76
c) Effet cocktail.....	77
d) Effets transgénérationnels.....	80
e) Maladies d'induction fœtale.....	81
IV. LE TEMPS DE L'ACTION : SAVOIR, PRÉVENIR, INTERDIRE.....	83
A. SAVOIR.....	83
1. <i>Structurer l'effort de recherche</i>	83
a) Les thématiques de recherche.....	83
b) Au niveau français.....	85
(1) Le plan d'action du ministère de la santé.....	85
(2) Le programme de recherche du ministère de l'environnement.....	86
(3) L'ANR.....	87
(4) La cohorte ELFE.....	89

c) Au niveau européen	90
d) D'importants moyens mais une vision stratégique insuffisante ?	90
2. <i>L'intégration des perturbateurs endocriniens à la législation européenne</i>	91
a) La stratégie communautaire de 1999	91
b) 2001, la classification des substances CMR	91
c) Une législation européenne renouvelée et protectrice	92
(1) La réglementation des pesticides	92
(2) REACH	93
(3) La directive sur l'eau	94
(4) L'enjeu des tests OCDE	95
3. <i>Poursuivre une démarche de moyen et long terme</i>	97
a) La nécessité d'un élargissement	97
b) La nécessité d'un suivi politique et sanitaire	98
B. PRÉVENIR	99
1. <i>Une exposition généralisée</i>	99
a) Une imprégnation générale de la population	99
b) L'enfant et la femme allaitante exposés au Bisphénol A	100
2. <i>Informers les consommateurs, minimiser l'exposition périnatale</i>	101
a) Minimiser l'exposition périnatale	101
b) Informer et étiqueter	102
3. <i>Protéger l'environnement et l'homme</i>	103
a) Des plans gouvernementaux	103
b) Les rejets des médicaments dans l'environnement	105
C. INTERDIRE	107
1. <i>Les principes d'une interdiction raisonnée</i>	108
a) Raisonner par produit et non par famille	108
b) Raisonner par exposition et usage	108
c) Assurer une substitution soutenable et sûre	109
2. <i>Accélérer la disparition de certaines molécules</i>	109
a) Les phtalates à chaînes courtes	109
b) Retenir l'objectif d'interdire la présence de PE dans les produits spécifiquement destinés aux jeunes enfants et aux femmes enceintes	112
c) Une action à inscrire dans un cadre européen	112
CONCLUSION	115
ADOPTION PAR L'OFFICE	121
ANNEXES	125
ANNEXE 1 – LISTE DES PERSONNES AUDITIONNEES	127
ANNEXE 2 – LETTRE DE SAISINE	131

INTRODUCTION

Mesdames, Messieurs,

L'espérance de vie à la naissance atteint en France près de 85 ans pour les femmes et près de 78 ans pour les hommes. Elle a quasiment triplé depuis 250 ans. Elle était respectivement de 28 et 27 ans en 1750. En moyenne, elle aurait augmenté de trois mois chaque année depuis 1841¹. Plus précisément, on s'aperçoit qu'elle a subi des évolutions au rythme des progrès de la science : l'invention de la vaccine contre la variole par Jenner, en 1796, puis les découvertes de Pasteur, l'asepsie, la découverte de la pénicilline par Fleming, le traitement des maladies cardiovasculaires, pour ne prendre que quelques exemples². Il semble que les nouveaux progrès de la prise en charge du grand âge et des maladies dégénératives permettent pour la première fois d'augmenter de manière significative l'espérance de vie à 80 ans qui avait stagné jusqu'au début des années 1960. Elle progresse à nouveau très rapidement depuis 1995. Cette dernière évolution a permis de dépasser encore une fois tous les pronostics sur les limites de l'espérance de vie, mais peut-on continuer indéfiniment ?

En 1971, Abdel Omran avait formulé une première théorie de l'amélioration de l'espérance de vie et de ses limites, la qualifiant de « *transition épidémiologique* »³. Il estimait qu'à l'issue de la révolution pasteurienne, l'humanité connaîtrait une pandémie de maladies de dégénérescence et de maladies de société (accidents de la route, alcool, tabac..) qui mettrait fin à la croissance de l'espérance de vie. Les faits n'ont pas confirmé cette prédiction puisque l'espérance de vie a continué d'augmenter mais sa théorie trouve aujourd'hui un écho important parmi **tous ceux qui pensent que l'homme occidental se trouve à un point de bascule.**

¹ Oeppen Jim et Vaupel James W., 2002, *Broken limits to life expectancy*, *Science*, Vol.296, n°10 May 2002, P.1029-1031.

² Vallin Jacques et Meslé France, *Espérance de vie : Peut-on gagner trois mois par an indéfiniment ?*, *Population et société*, n°473, Déc. 2010.

³ Omran Abdel R, 1971, *The epidemiologic transition : a theory of the epidemiology of population change*, *The Milbank Memorial Fund Quarterly*, vol.49, n°4, P.509-538.

La dégradation de l'environnement et l'artificialisation du mode de vie occidental conduiraient, à terme, à une multiplication de maladies d'origine environnementale voire à une menace sur la survie même de l'espèce par une atteinte de ses facultés de reproduction. Pour la santé, le progrès scientifique deviendrait en quelque sorte un facteur de recul du progrès humain.

Au-delà de sa véracité propre, ce point de vue trouve d'autant plus facilement un écho que l'attention du public se porte sur de nouvelles causes de décès ou de maladies car les plus anciennes ont été résolues ou maîtrisées. Ce défaut de perspective est aussi conforté par des mythes comme celui du caractère sain des milieux naturels (exercice, bon air) par rapport à la ville ou par des modes de perception propres à un public qui envisage les risques plus par rapport à des notions de contamination-contagion, d'habitudes et de connaissances qu'à travers des calculs de probabilité.

Ainsi, la question du **rapport entre l'environnement et la santé** participe directement du débat sur la notion de progrès. **Il est un des sujets majeurs de l'évolution des rapports entre la science et la société.** Le progrès scientifique apparaît, aujourd'hui, ambivalent alors que, intimement lié à la révolution verte et à la révolution pasteurienne, il était une valeur et un principe d'action intrinsèquement positif, il y a encore une vingtaine d'années.

L'une des manifestations les plus visibles de cette nouvelle méfiance a été la reconnaissance et **la constitutionnalisation dans le domaine de l'environnement du principe de précaution.** On ne peut guère considérer qu'il y soit encore cantonné, quand bien même il l'eût été, car son affirmation ne s'est jamais détachée des questions de santé.

L'article 1^{er} de la Charte de l'environnement¹ affirme : « Chacun a le droit de vivre dans un environnement équilibré et respectueux de la santé » liant l'objectif de préservation de l'environnement à celui de la santé. Le principe de précaution environnemental, à l'article 5, s'inscrit dans ce cadre.

Par ailleurs, l'affirmation selon laquelle **la nation « garantit à tous, notamment à l'enfant [et] à la mère [...] la protection de la santé » figurait déjà dans le Préambule de la Constitution du 27 octobre 1947** et avait été constitutionnalisée par la jurisprudence de Conseil Constitutionnel relative au bloc de constitutionnalité.

La combinaison de ces droits à la protection de la santé, à un environnement qui la respecte et du principe de précaution forme le cadre juridique de la réflexion et de l'action en la matière. C'est un cadre à la fois d'une haute exigence et d'une grande complexité à manier, tant l'application du **principe de précaution** est affaire de mesure. **Invoqué en permanence, il est paralysant. Confiné, il n'est plus protecteur,** alors que la santé humaine nécessite de faire preuve d'une grande prudence.

¹ LC 2005-205 du 1^{er} mars 2005.

Les questions soulevées par les perturbateurs endocriniens sont l'une des pièces de ce puzzle. Ils sont accusés aussi bien d'être à l'origine d'une épidémie de cancers que d'être la cause d'une baisse importante de la fécondité humaine. Le débat est vif et suscite de nombreuses controverses scientifiques.

L'attention du public et des décideurs a été attirée sur cette problématique nouvelle, en France comme à l'étranger, par des découvertes dans le monde animal et un nombre croissant d'études alertant sur les risques pour l'homme, plus particulièrement les fœtus et les jeunes enfants, de certaines substances chimiques présentes dans l'environnement ou de produits de la vie courante.

D'ores et déjà, plusieurs substances ont été interdites totalement ou pour certains usages comme le Bisphénol A dans les biberons.

C'est à cette occasion que l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) a été saisi par la Commission des affaires sociales du Sénat, le 18 février 2010¹. La Commission motivait ce choix par le souci d'être éclairée sur les mesures législatives qu'il conviendrait éventuellement d'adopter sur la question des perturbateurs endocriniens et de la santé à la suite des interrogations soulevées par l'examen de la proposition de loi présentée par plusieurs membres du groupe Radical, démocratique, social et européen (RDSE) du Sénat visant à interdire le Bisphénol A dans les plastiques alimentaires².

La Commission avait alors pris la décision d'en suspendre l'usage pour les biberons tout en demandant un rapport au Gouvernement sur le sujet et en saisissant l'Office dans une perspective plus large³.

Le présent rapport vise à répondre à cette demande.

Dans les faits, il n'y répondra que partiellement tant la question est large, compte tenu du nombre des substances potentiellement concernées et de la complexité des mécanismes endocriniens. **Votre rapporteur a souhaité toutefois faire un point d'étape synthétisant, autant que faire se peut, les faits connus et les questions en débat qui peuvent conduire à des décisions concrètes sachant que cet important sujet de santé publique doit être conçu comme « en mouvement » au gré des avancées de la science et de l'industrie et des données expérimentales et épidémiologiques nouvelles. Dans ce contexte, votre rapporteur estime que les pouvoirs publics doivent s'engager dans une « protection dynamique et évolutive » de la santé et des consommateurs sans que les choses soient figées une fois pour toutes.**

Le rapport présentera tout d'abord de manière simplifiée ce qu'est le système hormonal et ce qu'on entend par sa perturbation avant de faire le

¹ Cf. Annexe 2

² PPL n°595 du 27 juillet 2009 présentée par M. Yvon Collin et plusieurs de ses collègues.

³ Rapport n°318 du 23 février 2010 de M. Gérard Dériot.

point sur la recrudescence supposée de maladies d'origine environnementale et sur leurs causes possibles. Il analyse ensuite la notion même de perturbation endocrinienne pour en mesurer toutes les implications, car elle peut apparaître comme une véritable révolution. Enfin, votre rapporteur présente des propositions d'action.

I. LE SYSTÈME HORMONAL ET SA PERTURBATION

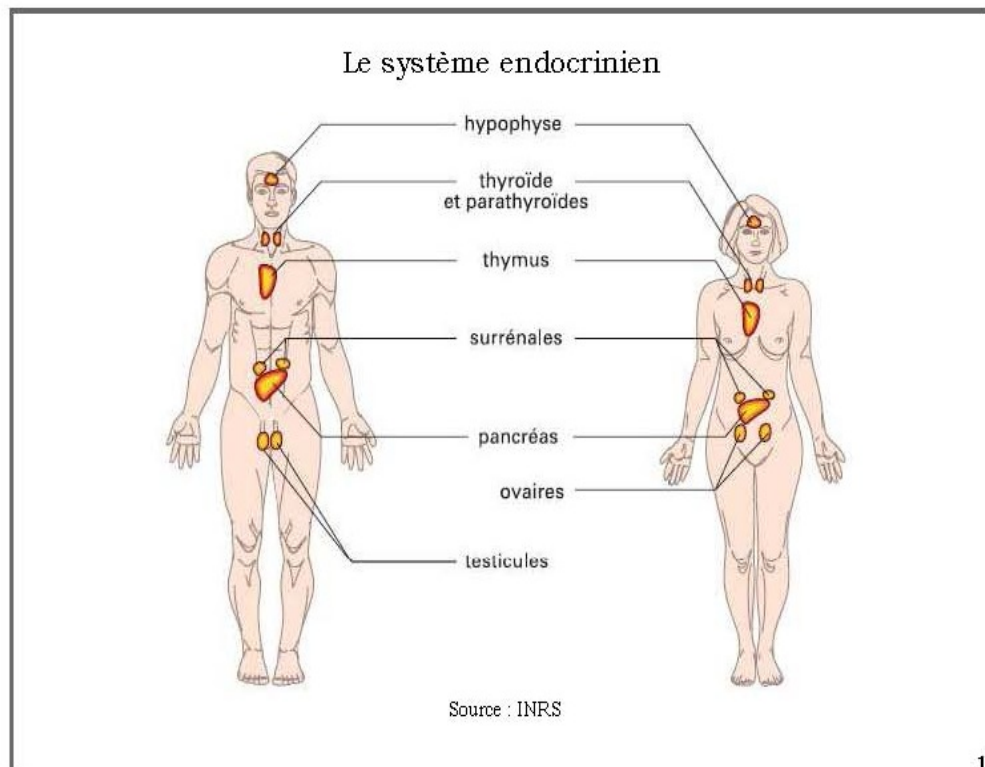
Pour mieux comprendre le concept de perturbateur endocrinien, il convient d'expliquer succinctement le fonctionnement du système hormonal.

A. FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME HORMONAL ET PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

1. Le rôle des hormones

a) Définitions

Le système endocrinien désigne un réseau de tissus répartis à travers l'organisme et qui sécrètent des hormones.



Les hormones sont des substances chimiques « *médiatrices* » sécrétées par les glandes endocrines et qui sont transportées par le sang pour exercer une action spécifique sur d'autres tissus ou organes.

b) Rôle des hormones

Ces messagers chimiques contrôlent diverses fonctions, notamment la croissance, le métabolisme et le développement, incluant le développement sexuel et la reproduction.

Le schéma ci-dessous représente les différentes fonctions nécessitant des hormones pour développer les actions vitales pour l'organisme :

Fonctions	Hormones	Réponses
REPRODUCTION	Androgènes, œstrogènes, progestérone, hormones hypophysaires (LH, FSH, prolactine)	Production de gamètes, facteurs de croissance, lactation, gestation ; instauration des caractéristiques secondaires et du comportement sexuel
CROISSANCE ET DEVELOPPEMENT	Hormone de croissance, hormones thyroïdiennes, insuline, glucocorticoïdes, androgènes, œstrogènes, progestérone	Large action sur la croissance
MAINTIEN DE L'ENVIRONNEMENT INTERNE	Vasopressine, aldostérone, hormone parathyroïdienne et prostaglandine	Contrôle du volume et de la pression artérielle. Contrôle de la balance des électrolytes. Contrôle des os, des muscles et de la graisse
DISPONIBILITE ENERGETIQUE	Insuline, glucagon, hormones thyroïdiennes	Régulation du métabolisme

2. Les perturbateurs endocriniens

a) Définition

En première approche, on peut définir les perturbateurs endocriniens (PE) comme des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur l'individu ou sur ses descendants.

b) Mécanismes d'action

Une substance peut perturber le fonctionnement endocrinien de trois façons :

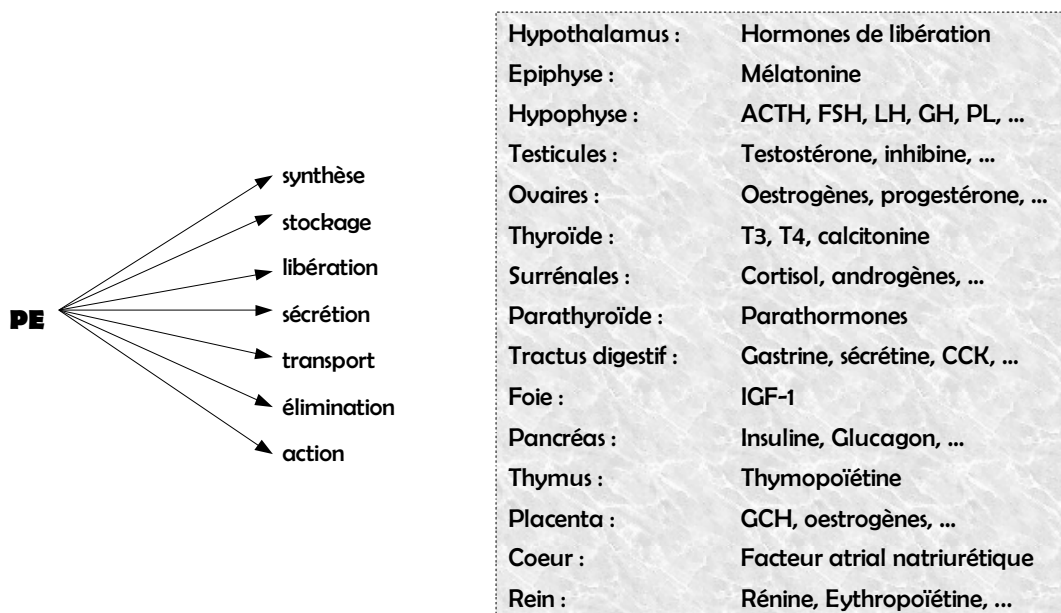
- elle peut **imiter** l'action d'une hormone naturelle : elle se fixe sur le récepteur cellulaire et entraîne une réponse normale. C'est **l'effet agoniste** ;
- elle peut se lier au récepteur hormonal et **empêcher** l'émission d'un signal, elle entrave alors l'action des hormones. C'est **l'effet antagoniste** ;
- elle peut **gêner ou bloquer** le mécanisme de production ou de régulation des hormones ou des récepteurs et ainsi modifier les concentrations d'hormones naturellement présentes dans l'organisme.

En conséquence, **la perturbation endocrinienne se caractérise non pas par un effet toxique, mais par une modification du système endocrinien** susceptible d'entraîner un effet toxique lorsque les régulations homéostatiques sont perturbées.

Un perturbateur endocrinien est **défini *in fine* par un mécanisme d'action** et non par la nature de l'effet nocif potentiel ou par ses propriétés physico-chimiques ou toxico-cinétiques.

Ses cibles sont multiples comme l'indique le schéma ci-dessous.

LES CIBLES DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS



B. DES SUBSTANCES INDISSOCIABLES DE NOTRE QUOTIDIEN

Les substances qui ont des effets potentiellement perturbateurs sur le système endocrinien peuvent avoir deux origines distinctes : naturelle et anthropique.

1. Les hormones naturelles ou de synthèse

Elles comprennent les œstrogènes, la progestérone et la testostérone, naturellement présents dans l'organisme des hommes et des animaux, et les phyto-œstrogènes présents dans certaines plantes, comme les germes de luzerne et le soja, et qui ont une activité semblable à celles des œstrogènes une fois ingérés par l'organisme.

L'organisme humain est capable de métaboliser et d'excréter rapidement ces substances. Elles restent très peu de temps dans l'organisme et ne s'accumulent pas dans les tissus comme c'est le cas de certaines substances anthropiques. Néanmoins, la question des risques liés à une très forte consommation de soja (notamment par les nouveaux-nés) se pose.

Les hormones de synthèse, y compris celles qui sont identiques aux hormones naturelles, telles que les contraceptifs oraux, les traitements hormonaux de substitution et certains additifs alimentaires pour animaux, sont spécialement conçues pour agir sur le système endocrinien et le moduler.

Des hormones naturelles ou des produits de synthèse se retrouvent dans les rejets humains, animaux, végétaux ou industriels. Une étude réalisée en Angleterre a montré que, dans certains cours d'eau, la principale source de perturbateurs endocriniens est constituée de rejets humains, avant les rejets industriels. Ils sont d'origine physiologique, ou proviennent de l'absorption puis du rejet de médicaments hormonaux. Ces perturbateurs endocriniens ont une activité soit œstrogénique, soit anti-androgénique, soit encore interfèrent avec les fonctions thyroïdiennes.

2. Les substances anthropiques

Les substances anthropiques, quant à elles, représentent des milliers de produits et comprennent des produits de l'industrie chimique (phtalates, bisphénol A, métaux lourds, etc.) et les produits phytosanitaires utilisés en agriculture (herbicides, fongicides, insecticides, etc.).

**PRINCIPALES SOURCES DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS
CONFIRMÉS OU POTENTIELS**

Produits pharmaceutiques

DES (Distilbène), éthynil-œstradiol (contraceptif), kétokonazole (traitement du pityriasis, pommade)...

Produits dentaires

Bisphénol A

Produits vétérinaires

DES, trenbolones (augmentent la masse musculaire)...

Produits de combustion

Dioxines, furanes, HAP (hydrocarbure aromatique polycyclique)...

Produits à usage industriel ou domestique

Phtalates, bisphénol A, styrène (polystyrène)...

Polybromodiphényl éthers (PBDE), polychlorobiphényles, organoétains...

Alkylphénols, parabens (conservateurs dans les produits de beauté)...

Arsenic, cadmium...

Produits phytosanitaires

Organochlorés (DDT, chlordécone...)

Vinchlozoline (retirée en avril 2007), linuron (herbicide)...

Phytoestrogènes

Isoflavones (soja, trèfle)...

Mycotoxines

Zéaralénone...

Source : L. Multigner, P. Kadhel : Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité. Archives des maladies professionnelles et de l'environnement 2008

II. ASSISTE-T-ON À UNE MULTIPLICATION DE MALADIES ENVIRONNEMENTALES ?

La question d'une recrudescence voire d'une « *épidémie* » de maladies environnementales est clairement posée aujourd'hui. Votre rapporteur s'intéressera à deux groupes principaux de pathologies : les cancers et les problèmes de fertilité. Il cherchera à en mesurer les causes.

A. DES MALADIES ENVIRONNEMENTALES ?

Les perturbateurs endocriniens sont suspectés d'être à l'origine d'un fort accroissement de maladies dont une des causes pourrait être d'origine environnementale, tout particulièrement les cancers hormono-dépendants.

1. L'augmentation de l'incidence des cancers hormono-dépendants

Les cancers hormono-dépendants sont les cancers du sein et de la prostate auxquels on peut ajouter ceux du testicule¹, de l'ovaire et de la thyroïde.

La question est d'autant plus aiguë que selon l'expertise collective de l'I.N.S.E.R.M. de 2008 sur laquelle votre rapporteur s'appuiera largement ici, **les cancers sont en France la première cause de mortalité chez les hommes et la deuxième chez les femmes. Le taux d'incidence des cancers depuis 1980 a augmenté de 35 % chez l'homme et de 43 % chez la femme en tenant compte de l'accroissement de la population et de son vieillissement. En 2005, on dénombrait près de 320 000 nouveaux cas de cancers.**

a) *Le cancer de la prostate*

Le cancer de la prostate est **le cancer le plus fréquent chez l'homme**. Il représente, **en France, 25 % des nouveaux cas, soit 40 000 en 2000**. Le taux d'incidence standardisé est de 75,3 pour 100 000. C'est un cancer du sujet âgé, il est très rare avant 50 ans et son âge médian est de 74 ans.

Au niveau mondial, les différences d'incidence sont très fortes en fonction de l'origine ethnique, les populations noires étant environ deux fois plus susceptibles de présenter ce type de cancer que les populations blanches équivalentes. Le niveau de vie, les habitudes, la durée de la vie jouent également un rôle important. L'effet diagnostique a été démontré aux États-Unis de manière spectaculaire entre 1992 et 1996.

¹ Ce cancer sera abordé dans le paragraphe relatif à la fertilité.

En France, on constate une très forte augmentation de 5,3 % par an entre 1975 et 2000, soit une quasi multiplication par quatre de leur nombre.

b) Le cancer du sein

Le cancer du sein est **le plus fréquent chez la femme** au niveau mondial (22 %). Il s'agit d'un **cancer des pays développés** puisque le rapport est de 1 à 5 entre les pays occidentaux et les pays d'Afrique et d'Asie à l'exception du Japon. Des phénomènes de rattrapage existent dans certains pays. En outre, des études ont pu montrer que l'incidence s'accroissait sur une à deux générations du fait d'un changement de mode de vie lié, par exemple, à une immigration aux États-Unis.

En France, le nombre de cancers du sein a plus que doublé depuis 1980, passant de 21 000 à près de 50 000. Il représente 36 % des nouveaux cancers féminins. En éliminant l'effet de l'âge, l'incidence a doublé en France passant de 56,8 à 101,5 pour 100 000, soit une hausse de 2,4 % par an. Le risque de développer un cancer du sein est passé de 4,9 % pour une femme née en 1910 à 12,1 % pour une femme née en 1950.

c) Le cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire représente environ 4 % des nouveaux cancers féminins. **Son taux d'incidence a diminué en moyenne de 0,4 % entre 1980 et 2005 avec une tendance à l'accélération de cette diminution.**

Comme pour le cancer du sein il existe un rapport d'incidence de 1 à 6 entre les pays occidentaux développés et les pays en développement.

En France, 4 400 nouveaux cas étaient diagnostiqués en 2005. Le taux d'incidence standardisé était de 8,2 pour 100 000, plaçant la France dans le bas de la fourchette européenne.

L'une des explications de son évolution pourrait être la diffusion de contraceptifs oraux qui se révèlent protecteurs chez les femmes nées à partir de 1950.

d) Le cancer de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde est un cancer rare à l'incidence hétérogène au niveau mondial. On observe notamment une plus forte incidence dans les îles (Philippines, Islande...).

En France, il représente 1 % des nouveaux cas (3 700) dont 78 % chez la femme. L'âge médian se situe à la cinquantaine. On constate également une forte hétérogénéité géographique.

Malgré cela, les registres anciens en Europe du Nord permettent de mettre en évidence une augmentation de l'incidence avec une baisse dans les années les plus récentes, un des explications pouvant être l'exposition aux essais nucléaires soviétiques dans les années 1950.

Il semble également que le biais diagnostique soit important. Cela a été démontré pour les États-Unis où l'amélioration du dépistage a fait apparaître un réservoir de tumeurs infra-cliniques et faiblement évolutives du cancer papillaire.

En France, entre 1978 et 2000, l'incidence a augmenté chaque année de 2,89 % chez les hommes et de 4,80 % chez les femmes.

Cependant, l'I.N.S.E.R.M. estime que ce phénomène d'augmentation régulière n'est pas limité aux micro-cancers. Il n'est ni géographiquement ni chronologiquement lié aux retombées de Tchernobyl. Il rend donc nécessaire l'intensification des recherches sur le sujet.

2. Les autres maladies

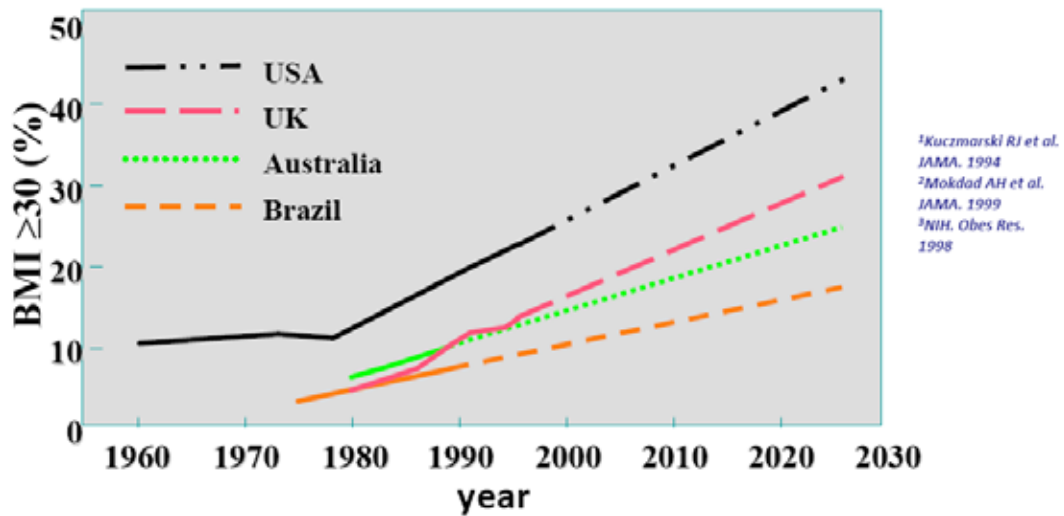
Beaucoup d'autres maladies sont aujourd'hui considérées comme pouvant avoir une composante environnementale et seraient liées au mode de vie moderne occidental.

(1) L'obésité

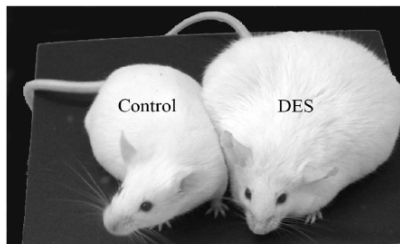
Lors de son audition, Robert Barouki de l'I.N.S.E.R.M., a présenté les liens possibles entre pollutions environnementales et **obésité**.

L'obésité progresse rapidement dans la plupart des pays. C'est particulièrement vrai chez les enfants. Au Japon, chez les enfants de 10 ans la propension au surpoids (+ 120 % du poids moyen) serait passée de 4 à 10 % pour les garçons et de 4 à 9 % pour les filles entre 1970 et 1996. En Angleterre, entre 1984 et 1994, la propension aurait triplé chez les filles de 4 à 11 ans.

Depuis le début des années 1980, les données relatives à la fréquence de l'obésité paraissent littéralement s'envoler. Usuellement inférieur à 10 % de la population sauf aux États-Unis, le phénomène paraît devoir toucher 20, 30 ou 40 % des habitants d'ici à 2030 au Brésil, en Australie, au Royaume-Uni et aux États-Unis. **Cette évolution très rapide et générale exclut les explications génétiques et paraît induire une causalité environnementale.**



Elle serait **multifactorielle** : le statut socio-économique, l'exercice physique, les habitudes alimentaires mais aussi les prédispositions et les pollutions chimiques.



Newbold, MCE, 2009

Parmi ces dernières, **les perturbateurs endocriniens** paraissent jouer un rôle tout particulier car leur **effet a été démontré pour plusieurs substances** : le Distilbène (DES-Diethylstilbestrol) sur les rongeurs et constaté chez les femmes traitées, le Tributylétain (TBT) sur les mousses et les mollusques, certains phtalates avec des effets différents chez l'homme et la souris par action sur le foie et les adipocytes.

Le Bisphénol A semble lui aussi impliqué dans une possible propension à l'obésité. Dans une étude datant de 2009¹, des rates gestantes ont été exposées à 70 µg/kg/j de BPA du 6^e jour après la fécondation jusqu'à la fin de la lactation. A la naissance le poids des petits était supérieur de 7,3 %. A la fin de l'allaitement, seules les femelles présentaient un surpoids de l'ordre de 12 %. Cet effet persiste à l'âge adulte et sur leur descendance.

Ces tissus adipeux se révèlent aussi être de véritables pièges pour les polluants organiques persistants présents dans l'environnement. Ils favorisent leur concentration dans l'organisme et constituent une réserve de toxicité à long terme mais, en même temps, ils protègent les organes sensibles d'une exposition aiguë. Cette fonction ambivalente conduit d'ailleurs à réfléchir aux

¹ Somm E. al. Environmental Health Perspect, 2009.

conséquences des cures amaigrissantes ou de la chirurgie bariatrique sur le relargage de ces substances dans l'organisme.

(2) Les maladies neuro-dégénératives

Les maladies neurodégénératives sont un autre type de maladies qui semble se manifester de manière croissante dans les pays développés notamment en raison du vieillissement de la population. Mais les cas de survenue chez des malades jeunes, la difficulté de les diagnostiquer de manière formelle même parfois en cas de décès et leurs origines mal connues conduisent à leur donner une dimension environnementale.

De fait, dans leur rapport pour l'OPECST intitulé *Pesticides et santé*, datant de 2010, MM. Claude Gatignol et Jean-Claude Etienne, mettaient en lumière les nombreuses études qui lient le déclenchement des maladies de Parkinson et d'Alzheimer avec l'usage des pesticides. Les recherches menées chez les agriculteurs et applicateurs montreraient un doublement du risque de déclencher une maladie de Parkinson¹. Des résultats similaires sont obtenus en Californie dans les comtés où il y a un usage important de pesticides, comme dans plusieurs autres études sans pour autant que soient établies formellement des relations dose-effet entre une maladie et un produit.

B. LA FERTILITÉ HUMAINE EN DANGER ?

Votre rapporteur paraphrase ici le titre du livre de Bernard Jégou, Pierre Jouannet et Alfred Spira², publié en 2009, et sur lequel il s'appuiera dans les développements qui vont suivre. Ils reprenaient eux-mêmes la question centrale soulevée par plusieurs autres études et ouvrages dont le plus célèbre est celui de **Théo Colborn, Dianne Dumanoski et John Peterson Myers intitulé *L'homme en voie de disparition ?***³ dans sa version française, sa version anglaise, datant de 1996, portant le titre : ***Our stolen future***.

Les problèmes de reproduction ont très largement focalisé l'attention des médias comme des chercheurs occultant sans doute d'autres dysfonctionnements possibles des mécanismes endocriniens mais pouvant toutefois utilement servir d'éléments d'alerte ou de preuve dans ce débat.

Celui-ci s'est surtout focalisé sur les problèmes de fécondité masculine et de dévirilisation, ce qui est en soi nouveau, car très longtemps les questions de stérilité portaient exclusivement sur l'appareil reproducteur féminin. Ce dernier n'est cependant pas exclu des constatations réalisées aujourd'hui et il sera traité dans un second temps.

¹ P.116 et s.

² Paris, *La Découverte et l'I.N.S.E.R.M.*, 2009, 231 p.

³ *Terre vivante, Mens*, 1997.

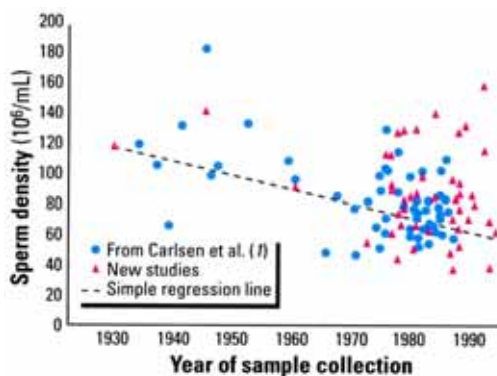
1. L'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire

a) La formulation de l'hypothèse, de McLeod à Skakkebaek et Carlsen

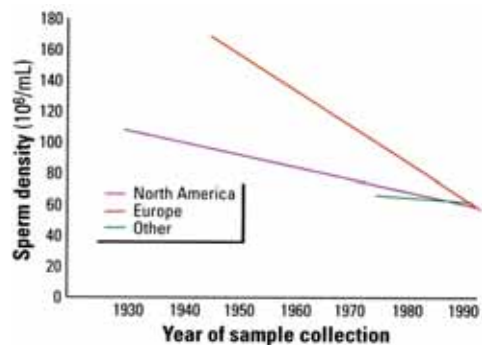
John MacLeod, un biologiste américain, est le premier qui, dans les **années 1950**, va mener des études systématiques sur la qualité du sperme des hommes. Ces résultats font foi encore aujourd'hui comme élément de comparaison historique. Il a alors trouvé **une concentration moyenne supérieure à 100 millions de spermatozoïdes par millilitre de sperme**, cette valeur étant toutefois soumise à une très grande variabilité inter et intra-individuelle selon les circonstances.

Une première alerte interviendra en 1974-1975 lorsque deux études feront état d'une diminution de 30 à 50 % de la concentration en spermatozoïdes chez des hommes jeunes congelant du sperme avant vasectomie à Iowa City et New-York.

Mais, c'est véritablement **en 1992**, lors de la publication dans le *British Medical Journal* de la méta-analyse menée par **Niels-Erik Skakkebaek et Elisabeth Carlsen**, reprenant 61 articles scientifiques de 1938 à 1990 et portant sur près de 15 000 hommes de tous les continents que la question de l'altération de la qualité du sperme et de son explication est vraiment posée. En effet, ils montrent **une décroissance régulière de la production spermatique de 1938 à 1990, la concentration moyenne étant passée de 113 millions à 66 millions par millilitre**. Ce travail très contesté a été repris, élargi et très largement confirmé pour l'Europe et les États-Unis par l'américaine Shanna H. Swan.



Carlsen et al: 61 articles de 1938 à 1990



Swan et al: 101 articles de 1934 à 1996

Après cette constatation, les chercheurs danois se sont intéressés à d'autres pathologies génitales masculines.

La première d'entre elles est **le cancer du testicule**. Il ne représente qu'environ 1 % des cancers masculins mais c'est le plus répandu chez les hommes de 15 à 34 ans. **Au Danemark, pays où son incidence est la plus**

importante au monde, elle était de 8 pour 100 000 à la fin des années 1980 alors qu'elle était moitié moins importante au début des années 1960.

Ce cancer est d'autant plus significatif que son incidence n'est guère soumise à un biais de détection puisque celle-ci se fait par simple palpation. C'est, en outre, le plus souvent, le sujet lui-même qui le détecte.

La deuxième pathologie est **la cryptorchidie**. Il s'agit de la non descente d'un ou des deux testicules dans les bourses. Celle-ci intervient normalement avant la naissance ou avant trois mois. Au-delà, on qualifie la situation de cryptorchidie. Cette pathologie est relativement fréquente et concerne entre 2 à 9 % des garçons et encore 1 à 2 % au-delà de un an. Elle peut nécessiter une intervention chirurgicale pour éviter la stérilité de l'individu et des complications allant jusqu'à la nécrose du testicule. La migration du testicule est générée par les hormones de masculinisation (testostérone et insuline-like factor 3). **Au Danemark, les chercheurs ont montré qu'en 20 ans le taux de cryptorchidies était près de trois fois supérieur à la naissance (9 % contre 2,4 %) et encore du double quelques mois plus tard.**

La troisième pathologie examinée est **l'hypospadias**, c'est-à-dire une malformation de l'urètre qui ne débouche pas à l'extrémité du pénis mais dans sa partie inférieure voire au niveau des bourses. La bonne formation de cette partie de l'appareil génital est elle aussi dépendante des hormones mâles, en l'occurrence la testostérone. Cette malformation est généralement détectée immédiatement à la naissance. Elle touche environ 1 garçon sur 125. **Les médecins danois ont constaté qu'elle était quatre fois plus élevée au Danemark qu'en Finlande.**

A partir de ces constatations par rapport à la Finlande et l'équipe de Jorma Toppari dans la région de Turku, **Niels-Erik Skakkebaek a formulé l'hypothèse d'un syndrome de dysgénésie testiculaire qui engloberait l'ensemble de ces phénomènes et conduirait à une hypofertilité.** Ce syndrome s'expliquerait notamment par la baisse d'environ 1 % par an depuis 40 à 50 ans de la production de testostérone chez les hommes.

Perturbations des fonctions de reproduction masculine

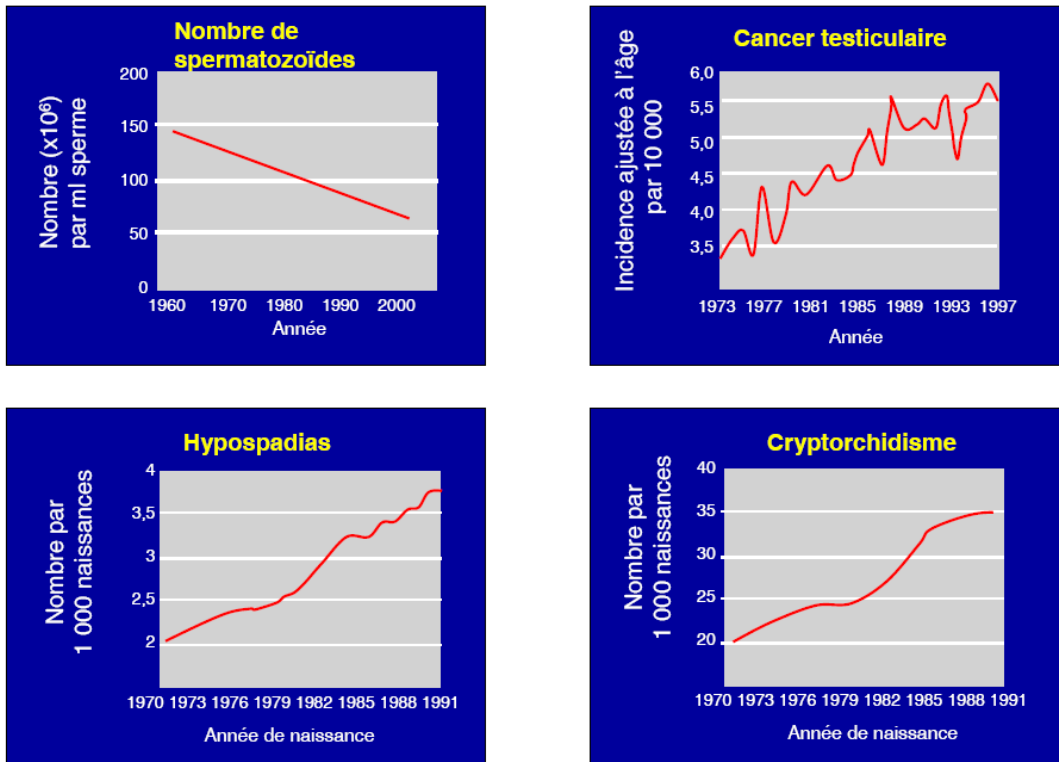


Illustration synthétique de l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire

(cité par Gabriel Livera)

(1) L'altération de la qualité du sperme

L'hypothèse de dysgénésie testiculaire est discutée du fait du lien qu'elle établit entre **plusieurs constatations qui n'ont pas toute la même solidité, ne sont pas complètement corrélées et n'ont pas nécessairement une origine similaire**. Il convient donc de les examiner séparément puis conjointement.

(2) Le déclin spermatique

L'hypothèse d'un déclin spermatique est aujourd'hui **très largement admise même si elle suscite plus de questions que de réponses**.

Elle a été confirmée par une étude menée par le Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain (CECOS) en France. En effet, les données recueillies et analysées en 1979 puis en 1983 avaient confirmé les données de McLeod avec une concentration spermatique de l'ordre de 90 à 100 millions par millilitre. L'étude de Skakkebaek et Carlsen a donc été accueillie avec scepticisme et a conduit les chercheurs à reprendre leurs données ce qui leur a permis de confirmer les travaux danois car ils ont constaté, entre 1979 et 1992 un déclin de 2 % par an de la concentration spermatique (60 millions par millilitre) chez 1 351 hommes de la région

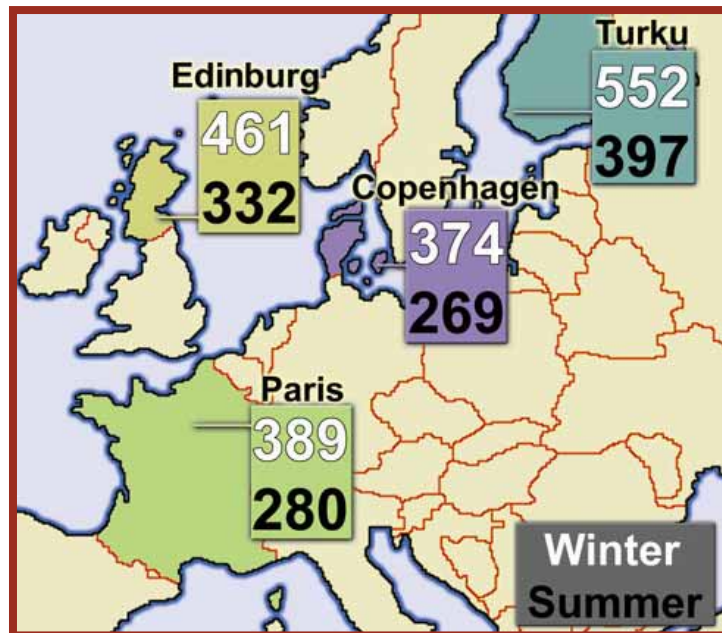
parisienne. Ils constataient également une diminution de la qualité (mobilité, morphologie...) de l'ordre de 0,5 % par an sur la même période.

L'Institut national de veille sanitaire (I.N.V.S.), saisi de cette question, a toutefois d'importantes difficultés pour travailler sur des données fiables. L'évolution des techniques d'A.M.P. a conduit à une importante diminution du nombre des donneurs et on ne pourrait plus mener aujourd'hui l'étude réalisée il y a quelques années à travers les CECOS. Des travaux sont actuellement en cours en partenariat avec l'agence de biomédecine et l'association Fivnat pour exploiter les données relatives aux couples suivant une A.M.P. L'exploitation de ces données devrait permettre d'obtenir des tendances temporelles cohérentes et surtout de travailler de manière prospective.

Toutefois, **le déclin n'est pas équivalent partout.**

En France, à Toulouse, là où la concentration a toujours été plus faible, elle n'a pas baissé.

De plus, une étude européenne puis une autre américaine a confirmé l'hypothèse d'une **variation géographique et saisonnière** de la concentration. Ainsi entre Paris, Édimbourg, Copenhague et Turku en Finlande des différences sensibles existent pour la même saison entre 374 millions par éjaculat (Copenhague) et 552 (Turku) durant l'hiver mais aussi dans le même lieu selon la saison 389 en hiver et 280 millions en été à Paris par exemple. Des écarts similaires ont été retrouvés aux États-Unis entre Los Angeles, New York, Minneapolis et Columbia.



Variation du nombre de spermatozoïdes (en millions) dans l'éjaculat d'un homme fertile de 30 ans après une abstinence de 4 jours (Jorgensen et al. 2001)

Un autre point est de savoir si ce déclin a un impact sur la fertilité. Il semble que non. On estime qu'une concentration de 40 millions par millilitre est suffisante pour obtenir une fécondation dans des délais normaux (4 à 5 mois) et seulement 5 millions pour une fécondation dans un délai d'un an.

(3) Le cancer du testicule

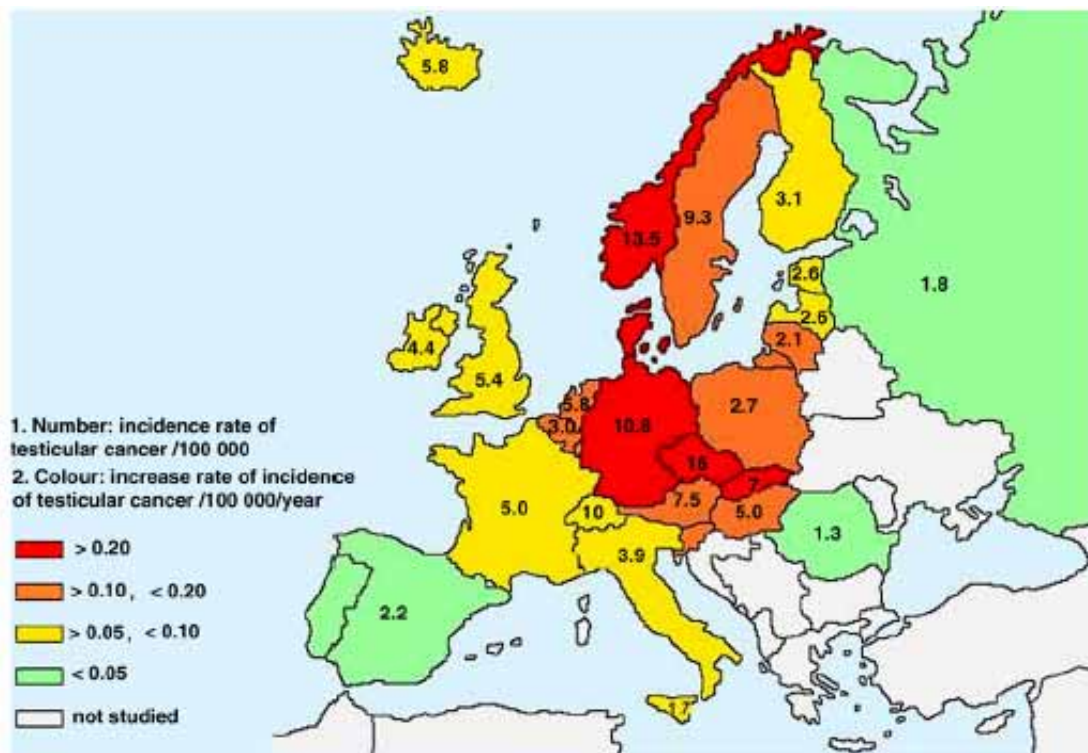
Sur le cancer du testicule, l'un des résultats les plus récents est le **rapport de l'I.N.V.S. de mars 2011**. Il met en évidence **une augmentation de 2,5 % par an en France de l'incidence de ce cancer entre 1980 et 2005**. Cette étude a porté sur environ 21 000 cas à partir des données hospitalières, ce cancer faisant l'objet de manière systématique d'une orchidectomie.

Ce rapport fait apparaître des différences régionales relativement marquées : plus forte incidence dans l'Est (Alsace et Lorraine) et dans l'Ouest (Bretagne et Pays-de-la-Loire), plus faible en Île-de-France et dans le Languedoc-Roussillon. Aucune explication n'est connue.

Ces données recueillies par l'I.N.V.S. **confirment la synthèse effectuée par l'I.N.S.E.R.M. sur ce sujet en 2008**.

Le cancer du testicule est un **cancer rare** qui ne représente que 1 à 2 % des cancers chez l'homme mais c'est un **cancer de l'homme jeune**. C'est le plus fréquent entre 20 et 35 ans. **Ses conséquences en termes de morbidité (problèmes de fertilité et difficultés psychologiques) sont très importantes**. Il est, en outre, en hausse significative depuis 50 ans et apparaît comme **un problème émergent de santé publique** même si la mortalité est très faible de l'ordre de 0,25/100 000.

Dans le monde, son **incidence est très variable**. Elle est **environ deux fois supérieure en Australie, Amérique du Nord et Europe** (4/100 000) qu'en Asie, Amérique du Sud et Afrique (2/100 000). On constate aussi une forte différence sur une **base ethnique**. Aux États-Unis, l'incidence est 3 à 4 fois plus faibles chez les noirs, les asiatiques et 2 fois chez les hispaniques par rapport à la population blanche. En Europe même, on constate d'importantes différences selon les pays : élevée au Nord (Danemark, Suède, Norvège) et en Suisse, elle est plus faible ailleurs, quoique la Finlande fasse exception :



Source : Huyghe et al. 2007

La tendance est nettement à la hausse. **L'incidence aurait doublé dans les pays développés depuis 1970**. Mais aux États-Unis on constate également une forte différence ethnique puisque l'augmentation est presque exclusivement le fait de la population blanche.

En France, l'I.N.S.E.R.M. relevait en 2000 une incidence de 4,82 cas pour 100 000 soit 1 500 nouveaux cas par an. L'incidence n'était que de 3,87 en 1978.

Toutefois, l'I.N.S.E.R.M. remarquait le « *mystère* » de la diminution de l'incidence pour les cohortes nées dans les années 1930 et pendant la seconde guerre mondiale et qui est confirmée dans plusieurs pays sans que l'on puisse l'attribuer à un défaut de détection ou d'enregistrement. Les raisons de ce phénomène sont inconnues mais l'hypothèse est celle d'un changement dans deux fenêtres d'exposition : *in utero* et pendant la puberté.

L'augmentation rapide de l'incidence de ce cancer et son ubiquité géographique, tout du moins dans les pays développés, conduisent à favoriser une explication d'ordre environnemental lié notamment aux perturbateurs endocriniens et au syndrome de dysgénésie testiculaire. Compte tenu de la sensibilité de ce sujet, un grand nombre d'études ont été menées pour détecter les milieux professionnels ou les expositions qui prouveraient un lien avec une prévalence du cancer du testicule. Mais la revue de littérature effectuée par l'I.N.S.E.R.M. ne fait pas ressortir « *d'hypothèses fortes et cohérentes* ». Le lien entre le cancer du testicule et une exposition aux pesticides est peut-être le plus probable mais il demanderait à être confirmé et précisé. C'est pour l'I.N.S.E.R.M. l'une des voies privilégiées de recherche avec l'objectif de caractériser précisément les types et les modalités d'exposition.

Reste que l'ensemble de ces données professionnelles ne peut parvenir à expliquer une augmentation aussi importante de l'incidence. Dans ce contexte, **l'I.N.S.E.R.M. suggère d'exploiter le lien statistique le plus fort qui existe entre le cancer du testicule et la cryptorchidie et formule des recommandations très éclairantes** : « *Cette hypothèse étiopathologique amène à concevoir des études plus en amont sur le suivi de l'incidence de la cryptorchidie et aussi sur l'identification des facteurs de risque de survenue de cette pathologie malformative. [Elle] est très vraisemblablement liée à une modification/perturbation dans la mise en place des divers éléments constitutifs de l'appareil reproductif masculin. De plus, dans un contexte d'inter-relations probables entre environnements (personnel, domestique ou professionnel) et déroulement de la grossesse, l'identification et la mesure des diverses expositions per-gravidiques (survenues au cours des neuf mois de la gestation) pourraient/devraient constituer un champ de recherche [...] La constitution d'une cohorte de femmes enceintes représente l'option méthodologique la plus appropriée (impliquant la constitution d'une sérothèque avec un volet génétique indispensable). Elle est la seule pouvant permettre de répondre de manière adéquate à une meilleure compréhension [de ces phénomènes]* ».

(4) Les cryptorchidies et hypospadias

Ces deux malformations ont, elles aussi, fait l'objet d'une étude de **l'I.N.V.S. publiée en avril 2011**. Elle actualise des premiers travaux datant de 2004 à la suite d'une signalisation du Pr Charles Sultan à la Direction générale de la santé en 2001. Le rapport de 2004 n'avait pas montré d'augmentation de la prévalence, entre 1998 et 2001, à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

• La cryptorchidie

L'étude de 2011 met en lumière une hausse des actes chirurgicaux liés à la cryptorchidie et à l'hypospadias mais elle doit être relativisée.

Pour la cryptorchidie, **entre 2000 et 2008, l'I.N.V.S. a constaté une hausse des taux d'intervention de 1,9 % par an en France métropolitaine** et de 4 % par an outre-mer où le taux est deux fois moins important. Il est en moyenne de 2,54 pour 1000 garçons de moins de 7 ans en métropole et de 1,4 outre-mer. Cette augmentation ne peut pas s'expliquer par la précocité accrue de l'acte chirurgical, le taux d'intervention sur les garçons de 7 à 15 ans ayant diminué dans la même période.

Ces données sont complexes à interpréter car il ne s'agit nullement d'un dénombrement des cas diagnostiqués mais des interventions chirurgicales s'expliquant par la gravité de la malformation et l'absence d'autres traitements. Elles sont donc soumises au double biais de la pratique médicale, de l'exactitude du diagnostic et du bon usage du PMSI dans les hôpitaux ainsi que de sa précision.

L'I.N.V.S. le met clairement en lumière en comparant les résultats obtenus par rapport à quatre études étrangères similaires.

Deux études anglaises avaient montré une forte augmentation des orchidopexies au Royaume-Uni, + 50 % entre 1962 et 1981, pour l'une, et une multiplication de sa fréquence par 2 à 4 à partir de données recueillies dans 12 hôpitaux entre 1981 et 1983, pour l'autre.

Deux autres études, l'une britannique datant de 2003, l'autre canadienne de 2009, montraient un résultat inverse. Selon l'étude britannique, on aurait constaté une diminution de 33 % des orchidopexies entre 1992 et 1998, ramenant le taux britannique à un taux équivalent à celui de l'I.N.V.S.. Selon l'étude canadienne portant sur la période 1999-2006, la diminution constatée serait de 2,1 % par an pour les enfants de moins de 5 ans. Ces résultats pourraient correspondre aussi bien à une diminution des cryptorchidies qu'à une augmentation de la précision du diagnostic.

Cette dernière hypothèse est sans doute à privilégier compte tenu des résultats français s'appuyant sur une base plus précise d'actes chirurgicaux.

• **L'hypospadias**

Pour l'hypospadias, **les résultats obtenus par l'I.N.V.S. sur la période 2000-2008 montrent une augmentation de 1,2 % par an des actes chirurgicaux**, le taux d'interventions en métropole s'établissant à 1,1 pour 1 000 garçons de moins de 7 ans.

Mais, à la différence de la cryptorchidie, **sa prévalence à la naissance fait l'objet d'une inscription dans un registre de malformations congénitales et est transmise au niveau européen. Elle est relativement stable sur la période.**

La littérature scientifique internationale répertoriée par l'I.N.V.S. confirme ce résultat entre 1960 et 1980, y compris à partir d'analyses d'opérations que ce soit en Angleterre, en Finlande ou à New-York.

Dès lors plus qu'une augmentation de la fréquence de cette malformation, on constaterait une évolution de la prise en charge et des pratiques médicales.

Il serait donc particulièrement souhaitable de progresser dans la manière de répertorier ces malformations pour mieux distinguer leur incidence de l'évolution des pratiques médicales de diagnostic et de traitement.

2. La fécondité féminine

Chez la femme, sans qu'ait émergé un syndrome synthétique ou particulier, les gynécologues et les chercheurs s'interrogent sur l'augmentation de l'incidence de certaines maladies ou sur des évolutions comme l'âge de la puberté ou de la ménopause.

a) L'âge de la puberté et de la ménopause évolue-t-il ?

L'âge de la puberté et de la ménopause sont importantes car elles induisent **d'importantes conséquences sur la santé des femmes.**

Une puberté précoce (9-11 ans) est de nature à favoriser le cancer du sein, de l'ovaire ou l'hypertension artérielle. En revanche, lorsqu'elle est tardive (13-15 ans), elle diminue le risque de l'obésité et du diabète mais affaiblirait la fertilité.

L'âge de la ménopause est lui aussi déterminant. Précoce (avant 45 ans), elle est un facteur d'ostéoporose, de maladies cardiovasculaires et de mortalité. Au-delà de 55 ans au contraire, elle favoriserait le cancer du sein ou de l'ovaire.

L'évolution de l'âge de la puberté a fait l'objet de nombreuses études aux États-Unis et également au Danemark autour de Niels-Erik Skakkebaek. Ces travaux montrent un rajeunissement pour les filles. Une puberté avant 8 ans toucherait 1 fille sur 5 000.

On estime aujourd'hui que, **dans les pays occidentaux, l'âge de la puberté s'abaisse de 0,3 an par décennies (Norvège, Finlande, États-Unis) et de 0,18 an en France.**

En revanche, **l'âge de la ménopause semble peu évoluer** et reste stable autour de 50 ans.

b) L'endométriose

L'endométriose est une maladie liée à la présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus. Cette maladie atteindrait de l'ordre de 10 à 15 % des femmes. Les gynécologues semblent observer une augmentation de son incidence sans toutefois que l'on dispose de données historiques fiables compte tenu de l'important biais lié au diagnostic. Il est en revanche certain qu'elle fait l'objet d'un plus grand nombre de consultations.

c) Le syndrome des ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques toucherait 7 % des femmes en âge de se reproduire mais beaucoup plus chez les obèses. 50 % des femmes atteintes de ce syndrome seraient obèses et auraient une insulino-résistance. Au total dans le monde ce serait 105 millions de femmes qui en souffriraient dont la moitié aurait un problème de fertilité.

Selon le Pr Bouchard, la maladie semble induite par une exposition à des facteurs environnementaux dans la vie fœtale conduisant à une hyperandrogénie qui elle-même prédispose à son déclenchement une fois adulte. A ce phénomène s'ajoute des prédispositions génétiques. Une sœur sur deux serait atteinte mais ce serait l'obésité qui serait le déclencheur de la maladie. Cette hypothèse est confirmée par les résultats chez le singe et le mouton.

*

L'enjeu de cette inquiétude sur la fertilité est considérable. En 2008, Remy Slama et Henri Leridon estimaient qu'une baisse de 15 % de la fécondabilité (la durée pour concevoir naturellement) entraînerait une augmentation de près de 70 % du nombre des couples susceptibles de recourir à une AMP. Ce serait donc près d'un couple sur 5 qui aurait alors recours à une aide médicale pour se reproduire.

C. CAUSES OU CORRÉLATIONS ?

La constatation de l'augmentation forte de l'incidence de certains cancers des organes liés au système hormonal au-delà du vieillissement de la population et des biais de diagnostic, à laquelle s'ajoute des inquiétudes sur l'évolution de la fertilité humaine, et les soupçons qui pèsent sur un certain nombre de substances chimiques présentes dans l'environnement conduisent à mettre en cause **les perturbateurs endocriniens** dont les mécanismes d'action sont aujourd'hui beaucoup mieux connus.

Certains l'affirment, d'autres, plus prudents, notent des corrélations mais ne voient pas de liens de causalité.

Il a semblé à votre rapporteur que pour mieux estimer la possibilité que les perturbateurs endocriniens soient la cause de certaines affections, il était nécessaire de les replacer parmi les autres causes environnementales et de revenir sur la manière dont on peut, scientifiquement, établir un lien de cause à effet.

1. Les critères de la causalité

Pour comprendre comment peut s'établir un lien de causalité scientifique pour déterminer le caractère dangereux d'un produit, il est utile de se référer aux critères que le Centre international de recherche sur le cancer

(CIRC) dépendant de l'Organisation mondiale pour la santé (OMS) utilise pour estimer le caractère cancérigène des agents dans ses monographies et aux critères plus généraux établis par le statisticien britannique Bradford Hill.

a) La démarche du CIRC

Les monographies du CIRC sont une source d'information scientifique pour les autorités publiques pour prévenir l'exposition à des cancérigènes potentiels. Elles sont réalisées par des groupes d'experts internationaux qui effectuent une revue bibliographique scientifique et évaluent le degré de risque. Depuis 1971, plus de 900 agents ont été évalués, dont 400 ont été classés cancérigènes ou potentiellement cancérigènes.

La classification des agents par le CIRC comprend **cinq catégories** :

Groupe 1 : L'agent est cancérigène pour l'homme.

Groupe 2A : L'agent est probablement cancérigène pour l'homme.

Groupe 2B : L'agent est peut-être cancérigène pour l'homme.

Groupe 3 : L'agent est inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'homme.

Groupe 4 : L'agent n'est probablement pas cancérigène pour l'homme.

Pour expliciter ce classement, il convient d'avoir à l'esprit que la découverte d'une nouvelle **pathologie en lien avec un facteur environnemental, est confirmée en plusieurs étapes au final concordantes** :

- une **constatation clinique** : les praticiens constatent un accroissement de la survenance d'une maladie, notamment chez les populations particulièrement exposées (les professionnels) ou chez des populations ciblées (âge, sexe...);

- une constatation **épidémiologique** avec la mise en évidence d'un risque et d'un lien dose-effet, cette constatation étant confirmée par plusieurs études ;

- un **mécanisme** confirmé par des études reproductibles sur les animaux, *in vivo*, et par des études *in vitro*.

Le classement dans le groupe 1, c'est-à-dire d'une cancérigénicité certaine, correspond, le plus souvent, à l'accumulation des preuves épidémiologiques, *in vivo* et *in vitro*.

Le classement en catégorie 2A, c'est-à-dire d'une probable cancérigénicité pour l'homme, correspond le plus souvent à seulement deux éléments de preuve.

Le classement en catégorie 2B, c'est-à-dire à une simple possibilité, à un élément de preuve seulement.

Enfin, les classements 3 et 4 correspondent soit à une absence de données soit à des données tendant à infirmer la cancérogénicité.

b) L'établissement de la causalité selon Hill

Le statisticien britannique Bradford Hill a été conduit au début des **1950 à établir un certain nombre de critères de causalité pour établir un lien entre le tabac et le cancer du poumon**. Ces arguments ont fait date et sont considérés comme généralement valides pour établir scientifiquement un lien de cause à effet. Votre rapporteur reprend ici la présentation qui en est faite par Bernard Jégou, Pierre Jouannet et Alfred Spira dans leur ouvrage *La fertilité est-elle en danger ?*.

Bradford Hill a établi **9 critères** pouvant se combiner :

- **La force** de l'association entre l'exposition, son intensité et la maladie ;
- **La stabilité** de l'association, c'est-à-dire sa répétition dans le temps et l'espace ;
- **La spécificité** de l'association, jusqu'à l'exclusivité du lien exposition-maladie ;
- **La temporalité** de la liaison, c'est-à-dire que l'exposition doit précéder l'effet ;
- L'existence d'un **gradient biologique**, c'est-à-dire une relation dose effet ;
- **La plausibilité** de l'action en fonction des connaissances biologiques ou mécanistiques acquises ;
- **La cohérence** de l'association avec les connaissances générales déjà disponibles ;
- **Les résultats expérimentaux** qui sont de nature à établir définitivement la causalité ;
- **L'analogie**, enfin, par exemple entre des molécules de même famille.

2. La multiplicité des facteurs environnementaux

Cette démarche scientifique d'établissement de la causalité est d'autant plus importante qu'en ce qui concerne **les expositions environnementales chroniques à faible dose et les maladies multifactorielles, les facteurs de confusion sont particulièrement nombreux**.

a) Les limites de l'épidémiologie

Pour plusieurs scientifiques auditionnés par votre rapporteur et notamment le Pr Henri Rochefort, membre de l'Académie de médecine, il n'est guère étonnant que l'on ne puisse obtenir de démonstration épidémiologique pour un risque cancérigène relatif à la population générale.

C'est tout d'abord **la temporalité qui pose problème**. Le processus d'un cancer est long, parfois plusieurs dizaines d'années, et peut même résulter de facteurs épi-génétiques transmis par les parents ou les grands-parents en raison par exemple d'une exposition intra-utérine.

Il est ensuite **très difficile d'établir une exposition** puisque les produits auxquels les individus sont extrêmement nombreux, mélangés et variables dans le temps.

Il est en outre quasiment impossible de travailler à partir d'une « population contrôle » non exposée en raison de l'ubiquité de ces produits dans l'environnement quotidien. Par contre, cet état de fait rend très précieuses, quand elles existent, les données relatives à des expositions professionnelles qui peuvent permettre de comprendre les conséquences d'une éventuelle surexposition à un produit.

Dès lors, ce n'est sans doute pas de l'épidémiologie qu'il faut attendre une preuve irréfutable entre certaines maladies et l'exposition à des perturbateurs endocriniens mais de leur conjonction avec d'autres données recueillies *in vivo* et *in vitro*.

b) Des influences multiples

(1) En matière de reproduction

Bernard Jégou, Pierre Jouannet et Alfred Spira consacrent un chapitre entier de leur livre aux facteurs environnementaux susceptibles d'agir sur le système reproducteur.

Même s'ils estiment peu probable que des facteurs génétiques expliquent les évolutions constatées ces dernières années compte tenu de leur rapidité et de leur manifestation dans des zones différentes et éloignées et **qu'ils considèrent l'hypothèse de la responsabilité des facteurs chimiques comme la plus étayée et la plus sérieuse**, l'établissement d'une relation causale doit tenir compte des autres facteurs environnementaux.

Il y a tout d'abord les **agents physiques** comme la chaleur, les rayonnements ionisants ou la lumière. On sait que les testicules doivent être à une température inférieure de 2 à 3°C de celle du corps. Une élévation de la température liée à la profession du père, à des vêtements ou à la position de travail (travail assis) peut avoir des conséquences sur la fertilité. La lumière, ou photopériode, a également une influence importante puisque des études ont montré que la production de spermatozoïdes était plus importante en hiver.

Aux agents physiques s'ajoutent les **facteurs psychosociaux** comme le stress, le sport, le tabac, l'alcool qui peuvent avoir un impact sur le bon déroulement de la grossesse et la bonne santé de l'enfant. Les études menées pendant et à l'issue des périodes de guerre ont montré que le stress induisait une réduction du sex-ratio, les embryons mâles semblant moins bien supporter les conditions de stress et de privation. Il y a ensuite un rattrapage, une fois la paix revenue.

De manière plus générale, la nutrition et l'obésité ont un impact direct sur la fertilité. L'obésité est un facteur défavorable qui a été démontré dans les procédures d'AMP aussi bien pour la femme que pour l'homme. Des travaux de plus en plus nombreux mettent également en lumière le rôle de l'alimentation dans le succès de la reproduction et dans le sex-ratio, notamment les nourritures riches en graisses augmenteraient le pourcentage de descendants mâles.

(2) En matière de cancers

En matière de cancers la multitude des facteurs est également un problème important. Les facteurs de risque reconnus sont bien moins nombreux que ceux qui sont suspectés et font l'objet d'un débat scientifique.

Ainsi, pour le **cancer du sein**, les radiations ionisantes sont, selon l'I.N.S.E.R.M., le seul facteur de risque environnemental établi. En dehors des perturbateurs endocriniens, plusieurs autres produits sont évoqués comme le tabac, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et l'alimentation.

De façon similaire, pour le **cancer de l'ovaire**, l'I.N.S.E.R.M. souligne combien la causalité est difficile à établir. L'absence d'enfant ou la primiparité tardive comme la puberté précoce, la ménopause tardive et la forte corpulence seraient des promoteurs de risque. En revanche, l'usage de contraceptifs oraux, la multiparité, l'exercice physique ou la consommation de fruits et légumes seraient des éléments protecteurs.

Le **cancer de la prostate** paraît lui aussi soumis à des facteurs multiples certains : âge, antécédents familiaux, origines ethniques, et d'autres plus incertains comme une alimentation riche en graisses, hors perturbateurs endocriniens.

Le **cancer de la thyroïde** est sans doute lié à des infections virales comme l'hépatite C ou au fait d'habiter dans une zone d'endémie goitreuse, comme des publications l'ont fait ressortir en Suisse, en Italie et en Suède. Cela n'exclut pas les risques liés aux pesticides et, bien entendu, l'effet certain des rayonnements ionisants.

*

*

*

Ainsi, les données disponibles sur ces « *nouvelles épidémies* », compte tenu de leur rapidité et de leur ubiquité, conduisent à **privilégier une causalité environnementale**.

Mais cette origine environnementale peut être simple ou multiple. Les **facteurs de confusion sont nombreux**.

Néanmoins, l'idée que des substances, qualifiés de perturbateurs endocriniens, jouent un rôle important apparaît de plus en plus crédible car un faisceau de plus en serré de résultats scientifiques conduit à le penser, voire à le démontrer.

III. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, UNE RÉVOLUTION ?

La question directement posée par ce constat, au demeurant assez alarmant, est de connaître la part de responsabilité des perturbateurs endocriniens. Sont-ils la cause ou une des causes ?

Pour tenter de répondre à cette interrogation et constituer un faisceau d'arguments conduisant ou non à la causalité, votre rapporteur reviendra sur les études menées sur l'environnement, dans les laboratoires mais aussi sur l'homme. Ce sont ces travaux qui ont conduit à la conceptualisation de la notion de perturbateurs endocriniens au tout début des années 1990, comme l'avait résumé à votre rapporteur, Rémy Slama dans une diapositive très explicite :



Le concept de perturbateurs endocriniens est récent. Il est encore discuté. Il convient d'en mesurer toutes les conséquences sur la toxicologie traditionnelle car il apparaît comme une véritable révolution.

A. DE LA NATURE À L'HOMME

L'histoire du concept de perturbateur endocrinien est, tout d'abord, l'histoire de découvertes scientifiques dans l'environnement, de travaux de laboratoire sur l'animal et d'observations chez l'homme.

1. La faune sauvage

Depuis plusieurs décennies, se sont accumulés les cas d'animaux sur lesquels ont été diagnostiquées d'importantes anomalies du tractus génital conduisant à rechercher un facteur commun déclenchant.

a) *Les alligators du lac Apopka*

Un des cas les plus connus est celui des alligators du lac Apopka en Floride. Louis Guillette et d'autres chercheurs de l'Université de Floride avaient remarqué une **diminution importante de leur nombre et un accroissement du nombre des mâles ayant un micro-pénis et diverses anomalies testiculaires**.

L'analyse des sédiments du lac devait révéler **leur contamination par des pesticides organochlorés notamment le DDT** (dichlorodiphényltrichloroéthane) **et le DDE** (dichlorodiphényldichloréthylène). Les recherches montrèrent que le DDE se retrouvait à des niveaux 10 à 20 fois plus élevés dans le sang des alligators de ce lac que dans celui des animaux des lacs voisins et 100 fois plus dans les œufs. Or, le DDE a une action œstrogénique et anti-androgénique. Il agissait en perturbant le système endocrinien des alligators et conduisait à leur féminisation.

b) *L'aigle américain et Rachel Carson*

Rachel Carson, en publiant en 1962 son livre *Silent Spring*, a provoqué un véritable bouleversement. Elle avait constaté sur le campus de son université les conséquences dramatiques sur l'avifaune de l'emploi massif des pesticides. Cela l'avait conduite à enquêter sur l'origine de l'effondrement des populations d'oiseaux qui rendait « *Le printemps silencieux* »¹. Ce livre est un ouvrage majeur, ayant participé au développement des mouvements écologistes dans les pays occidentaux. Dans son édition française, la préface rédigée par le Pr Roger Heim, à l'époque président de l'Académie des sciences et directeur du Muséum national d'histoire naturelle (MNHN) est un véritable réquisitoire contre les méfaits de l'usage intensif des produits chimiques et la destruction du milieu naturel.

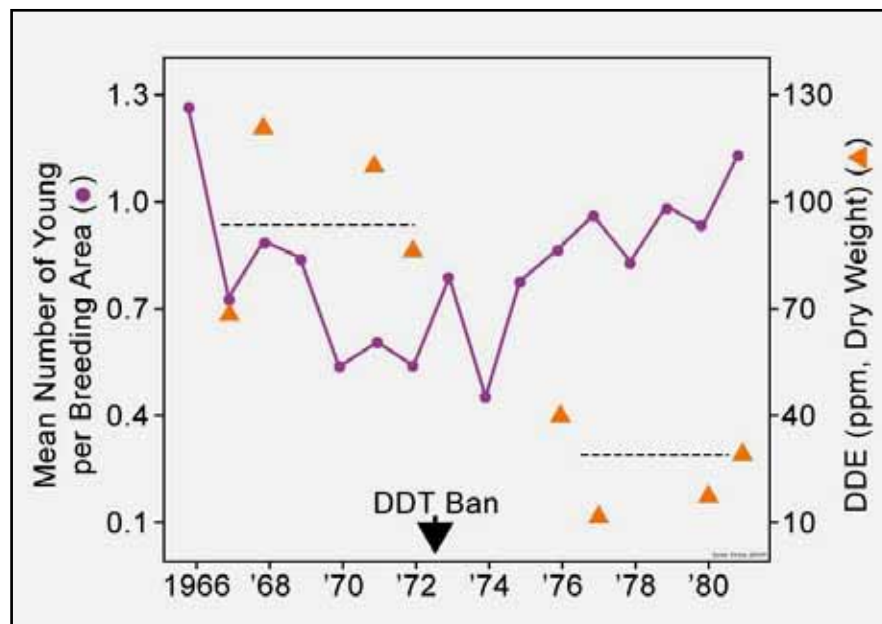
Dans son livre, Rachel Carson incriminait tout particulièrement le DDT dont l'impact sur la réduction de la population de l'aigle américain allait être démontré ce qui conduisit à l'interdiction de ce produit, en 1973. Ce fait est d'importance car **le modèle agro-économique de l'après guerre rentrait alors en conflit direct avec l'un des symboles les plus forts de la nation américaine**. L'aigle était contaminé car, comme prédateur supérieur, il **concentrait toute la pollution de la chaîne alimentaire et des différents niveaux trophiques** (source. F.Chast 2011) :

¹ Édité dès 1963 en France, Plon, 287 p.



L'interdiction du DDT conduisit à la baisse de sa présence dans les tissus et à un recouvrement de ses capacités de reproduction et donc des populations.

Reproduction de l'aigle avant et après l'interdiction du DDT aux États-Unis (d'après Grier, J., Science, 1982, cité par F. Chast, 2011) :



c) Le pseudo-hermaphrodisme des gastéropodes marins

L'effet de substances chimiques a aussi été noté sur les gastéropodes marins. A la fin des années 1970 on a constaté un déclin ou une extinction de la population du « Pourpre petite pierre » dont le nom scientifique est *Nucella lapillus* lié à **la masculinisation des femelles, phénomène dit « d'imposex »**. Selon les stades d'atteinte, elles développaient un pénis et devenaient totalement inaptes à la reproduction. Il en était de même chez le bulot et chez l'océnèbre. **Le Tributylétain ou TBT utilisé dans les peintures antisalissures ou antifouling a pu être mis en cause comme perturbateur endocrinien.**

Son interdiction dans les années 1980 a produit un effet sur les populations analysées. Mais cet effet ne s'est vraiment fait sentir que près de 20 ans après l'interdiction. Le taux des femelles infertiles de *Nucella lapillus* (stade 4 et plus de la malformation) était encore de 60 % en 2003. Parallèlement le pourcentage de femelles indemnes ou très peu touchées (stade 1) a triplé passant de moins de 10 % à plus de 30 %.

d) L'impact sur les poissons

De nombreuses observations ont été faites sur les poissons à travers **la production de vitellogénine (VTG) par les poissons mâles alors qu'il s'agit d'une hormone fabriquée par les ovaires**. Sumpler et Jobling ont pu montrer dans une célèbre publication de 1995 que sa production était multipliée par 100 000 au bout de trois semaines d'exposition dans le panache d'une station d'épuration.

L'impact de la perturbation endocrinienne chez le poisson a pu être **testé en grandeur naturelle au Canada, en Ontario, dans l'experimental lake area**. Il s'agit d'une série de lacs qui ont été pollués volontairement de manière à pouvoir mesurer l'effet des polluants et de leur combinaison. Ces travaux sont aujourd'hui arrêtés. Ils ont cependant mis en évidence que la pollution du milieu pouvait conduire à une production de vitellogénine, un précurseur du blanc d'œuf, équivalente chez les mâles et les femelles, à leur féminisation par l'apparition d'ovocytes dans les testicules ainsi qu'à une modification de la structure des populations voire **la quasi extinction notamment du cyprinidé Tête-de-boule pour une concentration d'éthinylestradiol de 5-6 ng/l (Kidd et al. 2007)**.

Les recherches partielles faites dans les estuaires en Europe montrent que le nombre de poissons touchés par des phénomènes de féminisation plus ou moins importante reste très variable mais peut atteindre un niveau de l'ordre de 15 %.

En France, les résultats d'une étude conduite en Seine-Maritime (Minier et al., 2000) indiquent la présence de poissons intersexués dans plusieurs rivières sans que celle-ci excède 25 %, leur intersexualité étant modérée : 2 sur une échelle de 7, ce qui est relativement moins important qu'au Royaume-Uni. Cependant, **deux études de 2009 et 2011 montraient le**

haut niveau de contamination œstrogénique de l'estuaire de la Seine, soit parmi les quatre plus importants d'Europe et des conséquences significatives sur les flets mâles (poissons plats). Il semble que l'impact soit d'autant plus marqué que plusieurs polluants se conjuguent : PCB, DDT, nonylphénol...

La situation des **milieux aquatiques** retient l'attention car elle constitue un **exemple d'une exposition chronique permanente propice à l'accumulation**.

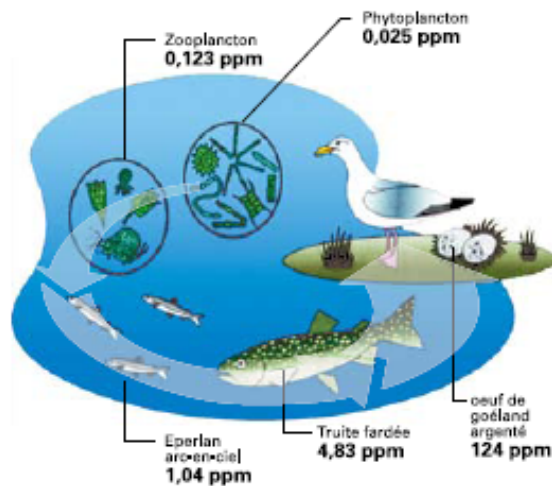
Les poissons forment de parfaites **espèces sentinelles ou biomarqueurs de la pollution et de ses impacts**. Les chercheurs français de l'ONEMA et de l'INERIS travaillent plus spécifiquement sur le poisson zèbre, *Danio rerio*, le chevaine, *Leuciscus cephalus*, le gardon, *Rutilus rutilus*, le chabot, *Cottus gobio*, et l'épinoche à trois épines, *Gasterosteus acculeatus*. Ces dernières espèces sont choisies en raison de leur large distribution dans les hydrosystèmes français et européens mais aussi en fonction des connaissances disponibles, notamment en raison de leur utilisation préalable comme espèce sentinelle en écotoxicologie. L'épinoche présente à cet égard de nombreux avantages car il est de petite taille et se prête volontiers au travail de laboratoire. *In situ*, il n'est pas migrateur. Comme le soulignaient Wilfried Sanchez et Jean-Marc Porcher¹, **l'épinoche a aussi la particularité de sécréter une protéine spécifique, la spiggin, dont la synthèse est contrôlée par les androgènes. C'est un marqueur spécifique des épinoches femelles alors que la vitellogénine est utilisée chez les poissons mâles**. Pour donner ce rôle *in situ* aux poissons choisis, il aura été nécessaire, au préalable, de caractériser les biomarqueurs en conditions contrôlées à partir de plusieurs dosages dont on aura mesuré les effets.

e) De nombreux autres espèces atteintes

Les milieux naturels atteints avec certitude par des perturbateurs endocriniens sont extrêmement nombreux.

Des malformations sexuelles et des problèmes de reproduction similaires ont été relevés sur les ours polaires, des phoques, des panthères, des cerfs, des ratons laveurs ou des rapaces qui, se trouvant au sommet de la chaîne alimentaire, concentrent les polluants jusqu'à atteindre des niveaux toxiques. Un amincissement de la coque des œufs de certains oiseaux a été montré en raison de l'action du DDE, un métabolite du DDT.

¹ *Ineris, rapport scientifique, 2007-2008, Approche multi-biomarqueurs pour la surveillance des écosystèmes aquatiques.*



Exemple de concentration dans l'environnement (source EPA-AFSSET-ANSES)

Dans la mer Baltique et dans la mer de Wadden, au large des Pays-Bas, le déclin des populations de phoques gris et annelés trouve une explication par la contamination aux PCB de leur alimentation et une concentration dans leur tissu adipeux.

En Inde, des populations de vautours ont quasiment disparu (97 % en 10 ans) en raison de l'usage dans les élevages bovins de diclofénac, un anti-inflammatoire qui interrompait le fonctionnement des reins et entraînait la mort.

*

Lors de son audition, Jean-Pierre Cravedi a présenté une **synthèse des effets constatés dans l'environnement** sous la forme d'un tableau qui permet d'en avoir une vision globale. Les **constatations paraissent très convergentes** :

	Effet	Produit	Corrélation Expo-effet	Effet sur la population	Effet expérimental
Mollusques	Imposex	TBT	+	+	+
Rapaces	Fragilisation des coquilles	DDE	+	+	+
Poissons	Féminisation	Effluents	+	+	+
Loutres/visons	Troubles reproduction	PCB	+	+	+
Phoques	Troubles repro et syst immunitaire	PCB	+	+	+
Alligators	Démasculinisation	DDE	+	+	+
Batraciens	Hermaphrodisme	Atrazine	+	+	+
Ours polaire	Démasculinisation	PCB	+	+	+

Dans l'environnement, on dispose donc de **preuves certaines que certaines substances agissent comme des perturbateurs endocriniens et ont de graves effets sur le système reproducteur.**

Ces constatations font aussi ressortir la diversité de ces produits et les différences de sensibilité entre les espèces.

2. Les perturbateurs endocriniens dans les milieux aquatiques et l'eau potable ?

Comme votre rapporteur vient de le rappeler, des données ont été acquises sur les espèces aquatiques posant la question de l'importance de la pollution des eaux de surface et par conséquent de l'eau potable, d'autant que ces résultats ont pu être obtenus dans les panaches d'eaux résiduaires en sortie de station d'épuration. Depuis le début des années 1990, un grand nombre de travaux ont été effectués sur ce sujet. Votre rapporteur s'appuiera tout particulièrement ici sur un article d'avril 2004 de A. Bruchet et M-L Janex-Habibi (Suez Environnement) paru dans la revue TSM.

a) La présence des hormones

Les hormones animales naturelles (estradiol et ses dérivés) et synthétiques (éthinyloestradiol de la pilule contraceptive) sont excrétées par les humains et se retrouvent dans les eaux résiduaires. Les hormones œstrogènes naturelles incluent l'estrone (E1), le 17 β -estradiol (E2) et l'estriol (E3). L'hormone synthétique la plus importante, car utilisée dans les pilules contraceptives est le 17 α -éthinyloestradiol (EE2). Les femmes en âge de reproduction excrètent au moins 50 $\mu\text{g}/\text{jour}$ d'hormones œstrogènes dans leurs urines. Ce taux peut excéder 5 mg/j pour une femme enceinte. Les hommes en excrètent aussi mais dans des proportions beaucoup plus faibles de l'ordre de quelques microgrammes. La testostérone est également excrétée mais est très bien éliminée par minéralisation dans les stations d'épuration.

Or, ces hormones ont un impact sur la sécrétion de vitellogénine chez les poissons à des seuils de :

- 1 à 10 ng/l de 17 β -estradiol chez la truite arc-en-ciel exposée pendant trois semaines,

- 0,1 à 10 ng/l de 17 α -éthinyloestradiol chez les truites mâles exposées pendant 10 jours.

Ces taux peuvent être trouvés dans les eaux résiduaires dans notre pays comme l'avait montré une étude de l'Université de Pharmacie de Chatenay-Malabry (Cargouët et al. 2001) sur les eaux à l'entrée et en sortie de trois stations d'épuration dans les environs de Paris.

**CONCENTRATIONS EN ŒSTROGÈNES EXPRIMÉES EN NG/L
(m=moyennes des 8 campagnes, s=écart-type) :**

	Entrée de station			Sortie de station		
	m±s	Mini	Maxi	m±s	Mini	Maxi
CORBEIL						
Estradiol	20,2±20,3	0,61	51,7	6,8±7,4	0,04	19,1
Estrone	7,5±5,6	0,90	17,6	2,0±1,9	0,04	3,62
Estriol	6,2±5,0	1,11	14,9	1,6±1,2	0,22	3,14
Ethinyl E2	12,2±18,3	1,03	48,49	3,9±5,4	0,3	14,89
ÉVRY						
Estradiol	7,8±5,5	0,4	14,41	1,2±1,1	0,17	2,2
Estrone	9,0±7,0	0,13	19,8	2,8±3,0	0,06	7,75
Estriol	11,6±7,3	0,45	18	1,3±1,3	0,09	3,58
Ethinyl E2	2,5±1,1	0,77	4,09	0,7±0,6	0,3	1,47
VALENTON						
Estradiol	14,7±12,7	0,25	36,2	1,6±1,1	0,003	2,69
Estrone	7,9±4,2	2,19	13,2	2,5±2,7	0,2	6,09
Estriol	6,6±3,2	0,8	9,75	1,6±3,2	0,17	3,65
Ethinyl E2	3,5±2,7	1,07	8,89	1,6±0,9	0,46	2,93

Les concentrations sont donc très variables. Toutefois les taux d'abattement sont importants de l'ordre de 70 à 85 % sauf pour l'éthinylestradiol où il varie de la moitié aux deux tiers.

Ces concentrations sont donc susceptibles d'induire des perturbations endocriniennes sur les poissons, essentiellement dans le panache de sortie des effluents de stations d'épuration, compte tenu du phénomène de dilution.

b) Les autres perturbateurs endocriniens dans l'eau

D'autres produits sont susceptibles d'avoir de tels effets comme les alkylphénols éthoxylés (APEOs) qui sont contenus dans les produits de nettoyage industriel, les peintures et certains revêtements. Parmi ces produits, **l'octylphénol et le nonylphénol** ont un effet perturbateur endocrinien démontré *in vivo*, induisant la production de vitellogénine chez la truite arc-en-ciel à des doses respectives de 10 µg/l et 3 µg/l (exposition de 3 semaines –

Jobling, 1996). Là aussi, les enquêtes montrent que ces niveaux peuvent tout à fait être atteints dans les eaux résiduaires et les eaux traitées.

Les **phtalates** font aussi l'objet d'une attention particulière, notamment le DEHP (diéthylhexylphtalate) et le BBP (Butylbenzylphtalate). Leur biodégradation semble assez rapide en condition aérobie mais ils se concentrent dans les boues.

Auditionné par votre rapporteur, Jean-Marie Haguenoer, membre de l'Académie de Pharmacie, a communiqué ces éléments sur la présence de différents phtalates dans les eaux en France :

Présence de phtalates dans les rivières de France (Branchereau et al. 2006)

	SEINE		MARNE		OISE	
	27 analyses		20 analyses		25 analyses	
	% mesures > l.q	[max) µg/L	% mesures > l.q	[max) µg/L	% mesures > l.q	[max) µg/L
DEHP	22%	0,4	35%	1,4	20%	0,5
BBP	0%	-	10%	0,5	8%	0,8
DBP	4%	0,2	0%	-	4%	0,3
DEP	0%	-	5%	0,2	0%	-

17

Le bisphénol A est lui aussi présent dans les eaux urbaines et surtout les eaux industrielles mais il est assez bien dégradé par les systèmes de boues activées.

Les eaux usées sont donc traitées puis diluées dans les eaux de surface. L'eau potable fait quant à elle l'objet d'un traitement qui vise à éliminer certains composés indésirables. Le fonctionnement des usines de potabilisation est plus ou moins sophistiqué et de nombreux procédés peuvent être utilisés avec des résultats d'abattement différents selon les substances.

RENDEMENTS DES STATIONS D'ÉPURATION POUR CERTAINS PE

Substance	Famille	Rendement (%)	Eau usée – entrée (µg/l)	Eau traitée – sortie (µg/l)
4-nonylphénol	Alkylphénol	84 (60-100)	15,7	1,3
Pentabromodiphényléther	PBDE	98 (90-100)	0,39	Nc
Atrazine	Pesticide	2 (1-30)	0,02	0,02
4-t-octylphénol	Alkylphénol	88 (70-100)	5,6	0,21
Bisphénol A	Polymère phénolé	60 (30-90)	0,16	0,06
4-NP1EO	Alkylphénol	88 (70-100)	9,0	0,47
DEHP	Phtalate	92 (80-100)	52,8	4,2
DDT	Pesticide organochloré	-	-	-

Source : ONEMA, 2011

Compte tenu de l'extrême difficulté de prendre en compte la totalité de ces substances, qu'il s'agisse de perturbateurs endocriniens (plusieurs centaines) ou de résidus médicamenteux (plusieurs milliers), la potabilité n'est pas définie par rapport à une liste de produits contrôlés *a posteriori*. L'OMS a été amenée, en 2004, à promouvoir une gestion des risques fondée sur les principes dits HACCP, c'est-à-dire, *Hazard analysis and critical control points*. Concrètement, cela signifie : identifier et hiérarchiser les dangers pour mobiliser les moyens adaptés à leur maîtrise.

3. Les médicaments et l'environnement : un système lacunaire

Les résidus médicamenteux, qu'il s'agisse de molécules excrétées ou de médicaments non utilisés, sont parmi les principaux xénobiotiques présents dans l'environnement. Tous ne sont pas des perturbateurs endocriniens mais certains le sont. L'existence de ce phénomène fait l'objet d'une prise de conscience nouvelle et mérite une analyse particulière.

a) La présence généralisée des médicaments dans l'environnement

Dans le cadre du plan national santé environnement 2004-2008, l'**Office national de l'eau et des milieux aquatiques (ONEMA)**¹ a mené des **campagnes exploratoires de mesure de contamination des eaux de surface et souterraines** pour 76 composés pharmaceutiques, dont 23 médicaments à usage vétérinaire, 42 à usage humain et 11 métabolites. Les prélèvements d'eau ont été réalisés dans 141 sites dans trois bassins : Seine-Normandie, Rhône-Alpes et Adour-Garonne.

¹ L'Onema a été créé par la loi sur l'eau du 30 décembre 2006. Il emploie 960 personnes.

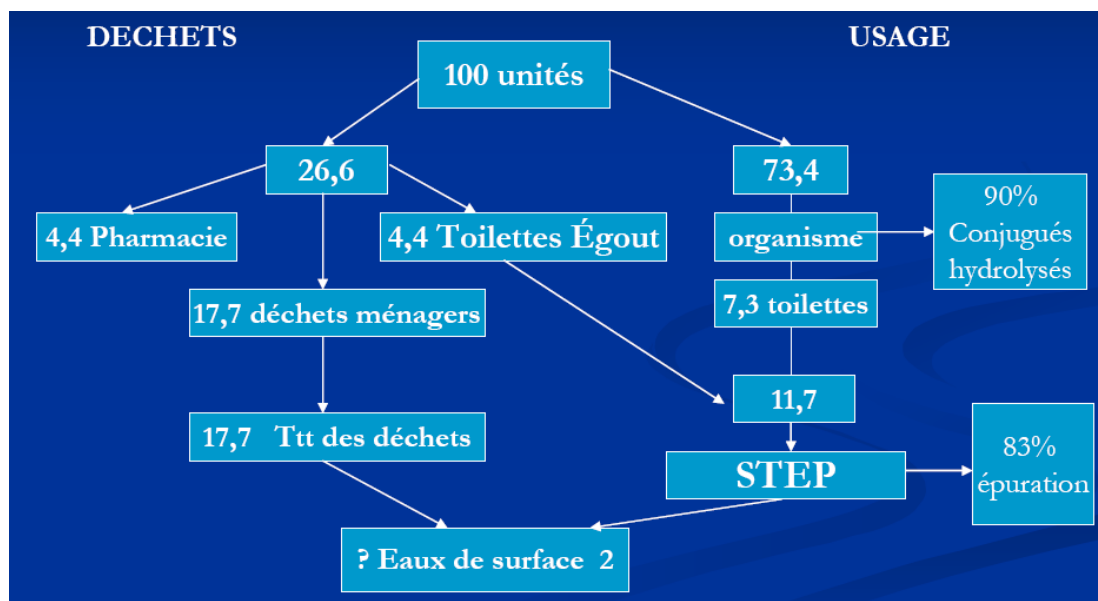
Dans les eaux de surface, au moins un de ces composants est rencontré dans tous les sites et dans 60 % des eaux souterraines testées. Parmi les produits les plus rencontrés figurent la Carbamazépine, un anticonvulsivant, et les lopromides qui sont des produits de contraste pour la radiologie. Les concentrations des substances recherchées sont de l'ordre de 10 ng/l mais peuvent être beaucoup plus importantes **à la sortie des stations d'épuration**, de l'ordre de 1 µg/l, seuil au-delà duquel des effets peuvent souvent être observés.

Les sites les plus pollués sont **les effluents hospitaliers** avec un fort impact potentiel des produits présents. Ils peuvent être mutagènes en raison de la forte présence de produits anticancéreux.

Les hormones sont également systématiquement détectées et posent directement des problèmes de perturbation endocrinienne.

Enfin, les antibiotiques sont également un sujet de préoccupation car ils sont présents dans tous les compartiments aquatiques et s'accumulent dans les sédiments. L'exposition permanente de l'environnement à ces résidus est suspectée de favoriser le développement de souches bactériennes résistantes susceptibles ensuite d'infecter les animaux et les hommes. Compte tenu de ce danger, leur usage préventif en aquaculture a été interdit et on cherche à préserver les antibiotiques à usage spécifique humain.

De la prescription au déchet dans l'eau, le mécanisme est schématiquement le suivant (exemple du métropol par unités utilisées, Bound et Vouvoulis, 2005) :



Si les risques pour l'environnement de ces rejets sont démontrés, il n'en est pas de même chez l'homme où le débat persiste.

b) Quelle dangerosité pour l'homme ?

Une fois décrite l'ampleur du phénomène, se pose la question de sa dangerosité pour l'homme. A ce sujet deux travaux sont le plus souvent cités.

Le premier est de Joyeux (2006) et visait à estimer quelle serait la **dose de substance active absorbée au cours de 70 ans en buvant 2 litres d'eau du robinet par jour**. Cette dose cumulée serait **toujours inférieure à la dose thérapeutique journalière** sauf pour quelques produits : clenbutérol (25,5), cyclophosphamide (2,5), salbutamol (2,5), le 17 α -éthinyulestradiol (2,5) et terbutaline (2,1).

Le second est de Christensen (1998). Il a estimé **la dose journalière de 17 α -éthinyulestradiol qui pouvait être absorbée par l'alimentation** compte tenu des rejets dans l'environnement, des traitements et de sa concentration dans l'eau, les cultures de légumes et les poissons. Selon ces calculs, **la dose journalière s'établissait à 0,0632 $\mu\text{g}/\text{kg}$** dans le scénario le plus exposant. Or la production journalière d'E2 chez un garçon pré-pubère est d'environ 6 $\mu\text{g}/\text{jour}$ et chez l'adulte de 45 à 48 $\mu\text{g}/\text{j}$.

Ces résultats n'épuisent cependant pas la question et Jean-Marie Haguenoer regrettait auprès de votre rapporteur que les dossiers d'autorisation de mise sur le marché des médicaments ne tiennent pas compte des effets potentiels à long terme ou à faible dose tout au long de la vie et en cas de mélanges, ce qu'a mis en évidence un rapport récent.

c) Une régulation déficiente

Dans un **rapport du Conseil général de l'environnement et du développement durable (CGEDD) de novembre 2010, intitulé *Médicament et environnement, la régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental***, les inspecteurs généraux de la santé publique vétérinaire Michel Bouvier et François Durand et l'ingénieur général des mines Rémi Guillet, dressent un état des lieux pointant les déficiences du système et son **inadaptation à la fois aux nouvelles données de la science et aux préoccupations sociétales**.

En matière de présence des médicaments dans l'environnement, les auteurs remarquaient qu'il s'agissait plus de l'émergence de la perception d'un risque que d'un risque émergent lui-même, puisque le risque existe depuis de longues années, mais ce n'est que récemment qu'on a disposé des capacités techniques de détection et des connaissances permettant d'envisager toutes les conséquences du phénomène. Cette prise de conscience a d'ailleurs conduit, après les plans santé environnement successifs, à lancer fin novembre 2009 la préparation d'un plan de réduction des résidus médicamenteux.

Ce plan paraît d'autant plus nécessaire que la France est le premier pays consommateur de médicaments dans l'Union européenne avec

l'Allemagne qui compte pourtant 30 % de population supplémentaire. Les Français en consomment deux fois plus que les Britanniques pourtant aussi nombreux (source LEEM, 2009). La France est le 3^e marché au monde après les États-Unis et le Japon.

En matière vétérinaire, la France est également le premier marché de l'Union européenne, ce qui pourrait s'expliquer, mais le deuxième dans le monde, derrière les États-Unis, et devant le Brésil ou la Chine.

Tout porte donc à considérer cette question avec sérieux, les résidus médicamenteux prenant une place non négligeable dans l'ensemble des xénobiotiques présents dans l'environnement.

Malheureusement, **le système de régulation des médicaments ne permet pas la connaissance de leur impact environnemental**. Leur mise en circulation dépend d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) au niveau de l'Union européenne. Le dossier d'autorisation est élaboré par le demandeur et vise à démontrer l'efficacité et la sûreté du produit, notamment son absence d'effets néfastes pour le patient. L'AMM, elle-même se fonde sur l'appréciation bénéfico-risque pour le patient et la santé publique. Il exclut aujourd'hui la prise en compte du risque pour l'environnement pour les médicaments humains alors qu'il le prend en compte pour le produit vétérinaire.

Toutefois, récemment, le droit communautaire a étendu la notion de sûreté du médicament à l'environnement récepteur des résidus.

C'est le cas pour les médicaments humains depuis décembre 2006 et la publication des lignes directrices de l'agence européenne du médicament sur la base de la directive 2004/27. Les produits vétérinaires sont régis, eux, par la directive 92/182 et font l'objet de ce nouveau critère depuis 1999.

L'obligation d'évaluation environnementale ne touche que les médicaments nouveaux, sauf modification majeure de l'AMM d'un ancien. Selon le rapport du CGEDD, « *les lignes directrices de l'EMA dénaturent en fait le principe édicté par le droit communautaire d'obligation de connaissance de l'impact environnemental* ». En effet, **tout semble fait pour en restreindre le champ le plus possible**. Pour l'homme, **de nombreux produits en sont exclus** : vitamines, vaccins, médicaments à base de plantes... Pour les animaux, seuls ceux qui sont destinés à être administrés collectivement à un cheptel de rente sont concernés, ce qui exclut tous les médicaments destinés aux animaux de compagnie et ceux donnés aux animaux d'élevage de manière non systématique à l'exception de l'aquaculture.

La démarche d'évaluation elle-même est organisée inversement à la démarche scientifique habituelle. La première étape n'est pas une évaluation de la dangerosité de la molécule mais consiste à calculer la concentration prévisionnelle dans l'environnement. Il s'agit d'un simple calcul théorique sans aucun essai. Si elle est inférieure à un certain seuil (10 ng/l dans les eaux de surface pour les médicaments à usage humain par exemple), l'évaluation

conclut automatiquement à l'absence de risque et s'affranchit de toute autre étude. En revanche, si elle est positive, l'industriel doit procéder à l'évaluation de la concentration prévisionnelle sans effet pour l'environnement prenant en compte le devenir de la molécule et des essais d'écotoxicité. **Ce mécanisme conduit à ce que cette deuxième étape, la seule où est évaluée l'écotoxicité, soit exceptionnelle.** De plus, la molécule est toujours considérée isolément, indépendamment de tout mélange dans l'environnement.

Le CGEDD constate en outre que ce dispositif ne concerne pas les anciens médicaments. Or, il a relevé que **l'on ne dispose pas de connaissances sur les effets environnementaux des dix médicaments les plus prescrits, des dix les plus vendus et des vingt médicaments cancérogènes avérés d'après le classement du CIRC.**

Il note encore que **les rares données environnementales des dossiers d'AMM ne sont pas accessibles**, en contradiction avec le principe de transparence de la directive 2003/4 concernant l'accès du public à l'information en matière environnementale.

Ainsi, **le médicament à usage humain est-il la seule substance chimique dans l'Union européenne à pouvoir se dispenser pour sa mise sur le marché d'un examen bénéfice-risque, eu égard à l'environnement.** Sans porter préjudice à la santé, un tel dispositif permettrait d'encadrer l'usage ou de ne pas autoriser un produit nuisible à l'environnement et insuffisamment efficace.

4. Les études de laboratoire

A ces données environnementales multiples qui montrent une présence ubiquitaire et parfois des conséquences importantes pour les espèces animales, s'ajoutent les études menées dans les laboratoires qui portent à la fois sur des cellules humaines ou animales dites *in vitro*, et sur des animaux eux-mêmes, des rongeurs le plus souvent, et sont dites *in vivo*.

Elles viennent compléter le faisceau d'indices d'une implication des perturbateurs endocriniens.

a) La découverte des effets du Bisphénol A

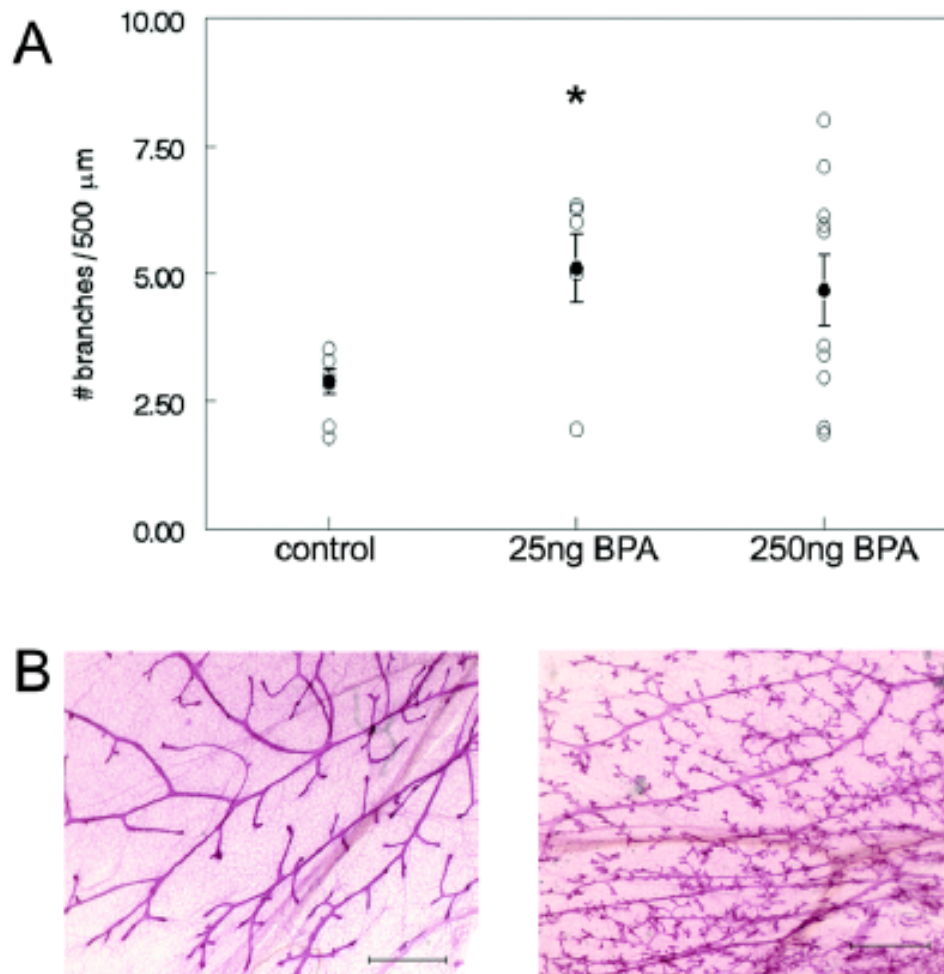
Les effets de perturbation endocrinienne de certaines substances ont été découverts à l'occasion de recherches en laboratoire. Comme dans la nature, cela s'est souvent produit de manière fortuite.

Anna Soto et Carlos Sonnenschein, deux chercheurs de la Tufts University (Massachusetts), ont témoigné de leur découverte¹. Elle s'est produite en 1987 alors que travaillant sur des inhibiteurs de cellules cancéreuses, ils ont constaté une prolifération anormale s'expliquant par une

¹ Cf. Marie-Monique Robin, *Notre poison quotidien, La Découverte-Arte, 2011, p. 329 et s.*

contamination aux œstrogènes. Après enquête, seule la formulation chimique des tubes plastiques avait changé. Elle contenait du **nonylphénol** pour les rendre plus stables et moins friables. **Ce plastique n'était donc pas une matière inerte mais pouvait relarguer des substances aux effets nocifs.**

Dans la lignée de cette découverte, Anna Soto et d'autres équipes ont mis en lumière **le rôle du Bisphénol A potentiellement promoteur du cancer du sein chez les rongeurs**, notamment à la suite de l'observation de la multiplication anormale des canaux galactophore chez la jeune souris exposée au BPA.



Les données ci-dessus illustrent ce résultat, elles ont été citées à votre rapporteur par Jean-Pierre Cravedi (cf. Munoz-de-Toro et al., Endocrinology, 2005). Le premier diagramme (A) montre l'augmentation du nombre de ramifications des canaux galactophores dans la glande mammaire de souris âgées de 4 mois soumises à une exposition périnatale de 25 à 250 ng/kg/j de BPA. Les coupes comparent une glande témoin avec une seconde d'une souris exposée à 25 ng/j.

Une découverte similaire a été faite **en 1993 par David Feldman à l'université de Stanford** qui découvrit fortuitement que son **expérience** sur une protéine présente dans une levure était **polluée par du Bisphénol A** qui s'était lié avec le récepteur à œstrogène. Celui-ci avait migré des flacons dans l'eau à l'occasion de la stérilisation à forte chaleur. Une infime contamination, quelques particules par milliard, avaient suffi à produire l'effet.

Il en fut de même de **Patricia Hunt en 1998 à l'Université de Cleveland** qui, travaillant sur des souris sur la relation entre l'âge de la mère et les malformations de la descendance. Elle s'aperçut, par des effets anormaux et très importants, de la **contamination accidentelle de son expérience par du bisphénol A, libéré par le plastique des cages** qui avait été détérioré par un détergent.

b) De l'animal à l'homme

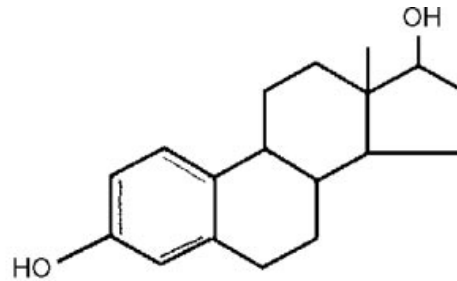
L'évaluation de la toxicité des perturbateurs endocriniens pose la question du transfert à l'homme des données acquises sur l'animal.

Il faut tout d'abord noter que **le principe de ce transfert est à la base de la réglementation sur la toxicité des produits chimiques pour le public et les professionnels**. Comme votre rapporteur le détaillera ci-après, on déduit habituellement de la dose sans effet observé sur l'animal une norme d'exposition pour les professionnels et pour les particuliers afin de garantir leur sécurité pour une exposition chronique sur la vie entière.

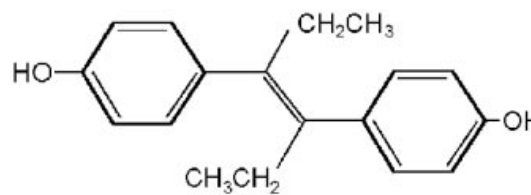
Ce principe qui vaut pour l'autorisation de la mise sur le marché d'un produit, vaut sans aucun doute pour l'examen critique de son éventuelle toxicité.

Plusieurs chercheurs se fondent sur cette analogie pour asseoir leur démonstration de la toxicité du Bisphénol A. Pour eux, il existe une double analogie. La première est entre le diethylstilbestrol et le Bisphénol A qui sont deux molécules à effets œstrogéniques et qui sont proches chimiquement l'une de l'autre.

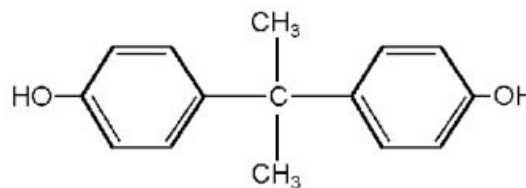
LES MOLÉCULES D'ESTRADIOL, DE DIETHYLSTILBESTROL ET DE BISPHÉNOL A :



Estradiol



Diethylstilbestrol (DES)



Bisphenol A

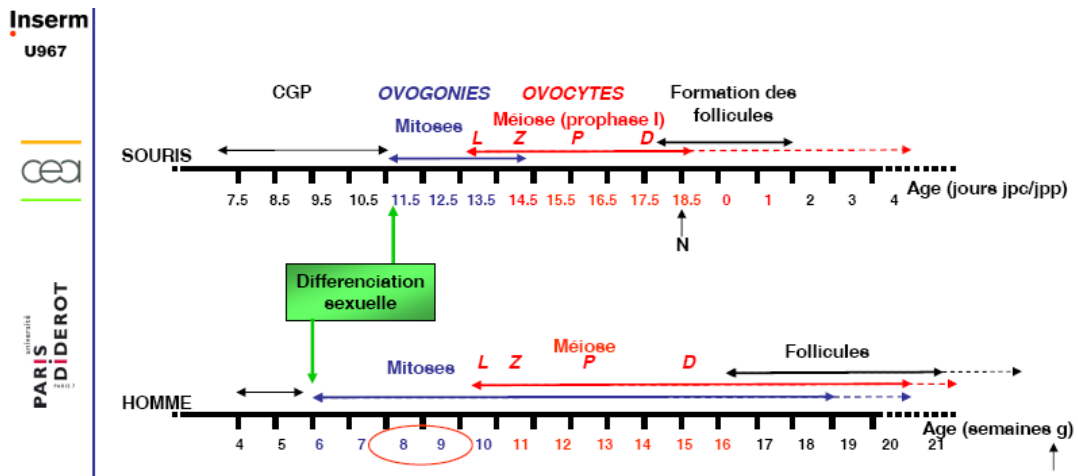
La seconde analogie est entre l'homme et l'animal. Pour le diethylstilbestrol, tout ce qui a été constaté sur l'homme, l'a été également sur l'animal et inversement.

Pour les tenants de cette thèse, les résultats obtenus sur les rongeurs exposés aujourd'hui au Bisphénol A indiquent donc avec une très grande probabilité les effets en cours ou futurs sur l'homme.

Pour autant, il est bien évident que **les rongeurs et les hommes ne réagissent pas de la même manière aux produits** et ne sont pas physiologiquement strictement identiques. De multiples exemples en témoignent.

Il en est ainsi de **la persistance des produits dans l'organisme**. La demi-vie des composés perfluorés (PFOA) est de quelques jours chez la souris mais de quatre ans chez l'homme. A propos du Bisphénol A, il existe un débat sur la capacité des rongeurs à l'éliminer ou le métaboliser.

Il existe également de nombreuses différences dans **le développement des systèmes vitaux et du fonctionnement du système hormonal** comme l'a souligné Gabriel Livera lors de son audition :



L'une des spécificités de la gestation humaine est non seulement sa durée mais aussi que, dans ce temps plus long, les étapes sont moins séquentielles et que les fenêtres potentielles de sensibilité sont plus longues et se chevauchent.

D'autres différences sont notables. L'ouverture vaginale qui signe le début de la puberté chez la souris n'existe pas chez les primates. A l'inverse, l'endométriose est une pathologie propre aux primates. Les rongeurs sont des espèces poly-ovulantes alors que l'homme ou les ruminants sont mono-ovulants. Les rongeurs naissent beaucoup plus immatures que beaucoup de mammifères. Un certain nombre de développements qui s'effectuent pendant la gestation chez l'homme, interviennent dans la période néonatale chez les rongeurs.

De même, les recherches sur des biomarqueurs de Bisphénol A montrent qu'il n'est pas nécessairement aisé de déterminer quels sont ceux qui sont pertinents car les critères de différenciation sexuelle et le fonctionnement hormonal ne sont pas identiques.

Heather Patisaul de l'université de Caroline du Nord¹ a ainsi examiné l'impact des perturbateurs endocriniens au cours du développement du cerveau et de l'appareil reproducteur. En effet, son bon fonctionnement dépend de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique, impliquant l'hypothalamus, l'hypophyse et les gonades. Or dans l'hypothalamus, se trouvent des noyaux dont le volume diffère en fonction du sexe et qui peuvent être utilisés comme des biomarqueurs des effets des perturbateurs endocriniens. L'un de ses noyaux est l'ère préoptique qui, chez les rongeurs, est plus importante chez le mâle que chez la femelle. Cette ère est sensible aux hormones stéroïdiennes entre le 18^e jour de la gestation et le 4^e jour après la naissance, s'ensuit une période d'apoptose qui varie selon le sexe et s'achève au 12^e jour après la

¹ Pour la science, n°396, octobre 2010, p.42 et s.

naissance. Mais chez l'homme, l'aire préoptique n'est pas définie avec la même précision et il n'est donc pas facile d'extrapoler à l'homme les résultats obtenus chez les rongeurs.

Un autre biomarqueur possible serait le noyau périventriculaire antéroventral qui est plus gros chez les femelles que chez les mâles par un mécanisme similaire d'apoptose différenciée selon le sexe. Ce noyau neuronal joue notamment un rôle dans les hormones qui déclenchent l'ovulation. A l'intérieur du noyau, l'attention des chercheurs se porte plus particulièrement sur les neurones à kisspeptines qui jouent un rôle dans ce mécanisme et qui sont plus présents chez la femelle que chez le mâle.

Mais là aussi, chez l'homme et les primates, ce sont les androgènes et non les œstrogènes, qui seraient responsables de la masculinisation de l'hypothalamus. Une perturbation chez le rat du noyau périventriculaire antéroventral ne prédirait donc pas nécessairement un dysfonctionnement chez l'homme tout en indiquant cependant l'effectivité d'interactions.

En revanche, l'analogie rongeurs-homme semble beaucoup plus pertinente à propos des kisspeptines comme éléments déclencheurs de l'ovulation.

c) Perturbateurs endocriniens et reproduction humaine, un domaine déjà bien documenté

Pour tenter de progresser dans l'évaluation de la responsabilité des perturbateurs endocriniens dans un certain nombre de pathologies humaines, on peut s'appuyer sur **l'expertise collective de l'I.N.S.E.R.M., publiée en 2011, sur *Reproduction et environnement* ou plus précisément sur les effets sur la reproduction des substances chimiques accessibles au grand public.**

Bien que subsistent de très nombreuses lacunes, le domaine très sensible de la reproduction est aujourd'hui le mieux documenté de l'ensemble des questions relatives aux perturbateurs endocriniens. L'I.N.S.E.R.M. en a fait le point pour le BPA, les phtalates, les composés polybromés retardateurs de flamme, les composés perfluorés et les parabènes.

- **Le Bisphénol A**

Le BPA (4,4-isopropylidènediphénol) est un produit extrêmement courant présent dans les polycarbonates et les résines époxy. On peut en trouver dans d'autres plastiques et dans des papiers thermosensibles. Classé reprotoxique de catégorie 3 par l'Union européenne, il est donc jugé préoccupant pour la fertilité de l'espèce humaine sans que ses effets soient démontrés. **La dose journalière tolérable est de 50 µg/kg de poids corporel. L'exposition se fait essentiellement par l'alimentation.** Il est d'ores et déjà interdit pour certains usages, notamment les biberons.

Dans les pays occidentaux, les tests ont montré que l'on pouvait **détecter du BPA dans plus de 90 % de la population.** Le BPA peut passer la barrière placentaire. Il est éliminé en quelques heures par l'organisme, mais

l'exposition permanente à ce produit le rend présent continûment dans les liquides et tissus humains.

Compte tenu du peu d'études chez l'homme mais des autres données disponibles, l'expertise collective de l'I.N.S.E.R.M. estime que « *on ne peut pas considérer que le Bisphénol A, aux doses auxquelles la population générale est exposée, soit sans danger pour le versant masculin de la fonction de reproduction* ».

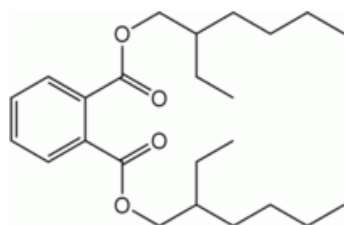
Chez l'animal, les deux principales études menées selon les lignes directrices de l'OCDE n'ont pas mis en évidence d'effets significatifs. Pourtant de nombreux travaux réalisés dans les laboratoires de recherche académique en ont montrés. **Des conséquences sur l'ensemble de la fonction de reproduction mâle ont été constatées** à la suite d'une exposition au Bisphénol A durant la gestation et l'allaitement. Il en est de même chez le rat et la souris femelle (puberté précoce, altération de l'utérus, du vagin, de l'ovaire, de l'endomètre). Ces résultats ne sont pas toujours reproductibles, les lignées de rongeurs sont différemment sensibles aux doses administrées. Cette variabilité ne serait pas le reflet d'une absence d'effet mais d'un polymorphisme génétique voire le résultat d'expositions antérieures car les études montrent également des effets transgénérationnels.

C'est l'exposition au BPA durant la phase de constitution des organes qui paraît la plus sensible. Pour les femelles, l'exposition à 0,25 µg/kg/j pourrait modifier le développement du sein, à des doses 100 ou 1000 fois plus fortes, elle pourrait augmenter la sensibilité aux œstrogènes et favoriser l'apparition de tumeurs. Il en serait de même pour la prostate à des expositions de 10 à 20 µg/kg/j.

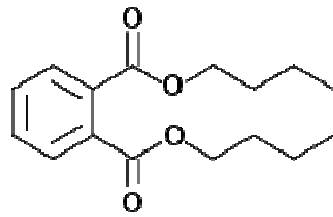
- **Les phtalates**

Les phtalates sont des plastifiants utilisés pour rendre le PVC (chlorure de polyvinyle) plus souple et flexible. Il en existe un très grand nombre qui se distinguent en fonction de leurs structures atomiques :

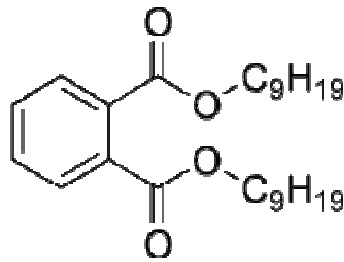
- . DEP – Diéthyl-phtalate
- . DEHP – Di-éthyl-hexyl-phtalate



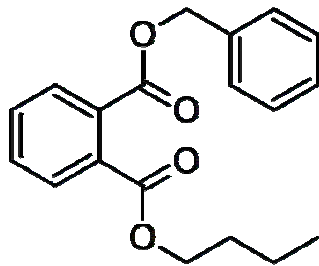
. DBP – Dibutyl-phtalate



. DINP – Diisononyl-phtalate



. BBP – Butylbenzyl-phtalate.



Plusieurs d'entre eux sont d'ores et déjà interdits, d'autres seulement pour certains usages comme les jouets et articles pour enfants, les produits cosmétiques, l'usage alimentaire. Le DEHP, interdit dans de nombreux usages, est toujours utilisé dans le matériel médical et pose le problème de l'exposition des femmes enceintes ou allaitantes et des nouveau-nés, les prématurés particulièrement.

Comme pour le BPA, **l'exposition de la population se fait prioritairement via les aliments.** L'exposition des adultes au **DEHP** a été estimée à 2 µg/kg/j. L'exposition des enfants de moins de trois ans serait 3 à 5 fois supérieure. **Ce sont surtout les expositions médicales qui ont un caractère préoccupant.** Le *European Chemicals Bureau* estimait en 2008 qu'elle pouvait atteindre **3 000 µg/kg/j chez les adultes hémodialysés et 1 700 µg/kg/j chez des nouveaux-nés transfusés.**

Il ne semble pas qu'il y ait de bioaccumulation chez l'homme du fait de l'élimination relativement rapide, de quelques heures à quelques jours, mais c'est l'exposition ubiquiste qui conduit à une présence permanente dans l'organisme.

De même que pour le BPA, **les études chez l'homme sont insuffisantes et on doit se tourner vers les études sur l'animal.**

Chez les rongeurs mâles des effets sont observés à des doses de l'ordre de 100 mg/kg/j, soit très nettement supérieures à la DJA. Comme dans d'autres études les variations de sensibilité sont importantes. Des effets comparables sont observés chez la femelle à un niveau équivalent d'exposition.

A l'inverse, chez les poissons, tout particulièrement le poisson zèbre, ce sont les effets sur les femelles qui sont les plus probants avec des atteintes des ovocytes.

- **Les composés polybromés retardateurs de flamme**

Les plus répandus sont les polybromodiphényléthers (PBDE), les différents types d'hexabromocyclododécane (HBCD) et le tétrabromobisphénol A (TBBPA) qui imprègnent de très nombreux matériaux pouvant s'enflammer. Certains composés du PBDE ont été interdits.

Il n'y a pas encore aujourd'hui de dose journalière tolérable définie (DJT) en Europe à la différence des États-Unis.

Au niveau de la population générale, l'exposition à ces produits serait de l'ordre de 1 à 80 ng/kg/j.

Contrairement au BPA et aux phtalates, il s'agit de **polluants organiques persistants lipophiles et bioaccumulables. La demi-vie est de plusieurs jours à plusieurs années.**

Sur l'homme, les données sont très partielles et seuls les PBDE ont fait l'objet d'études. Des cohortes en Finlande, au Danemark et en Californie ont mis en évidence une **augmentation de la cryptorchidie et du délai pour concevoir.**

Chez l'animal, les données sont tout autant parcellaires car elles ne portent que sur quelques composés et ont été réalisées par un seul et même laboratoire.

- **Les composés perfluorés**

Il s'agit d'une large famille de produits utilisés dans les **traitements antitaches et imperméabilisant pour les textiles pour l'habillement ou l'ameublement, mais aussi antiadhésifs pour des usages alimentaires et de nombreux autres emplois industriels.** Les deux composés qui retiennent le plus l'attention sont le sulfonate de perfluorooctane (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA). Ils sont hydrophobes et lipophobes et ne se bioaccumulent donc pas. **Leur demi-vie dans l'organisme est toutefois de plusieurs années chez l'homme.** Le PFOS est considéré comme un polluant persistant. Il est interdit pour certains usages. La DJT du PFOS est de 0,15 µg/kg/j et de 1,5 µg/kg/j pour le PFOA.

Si pour la population adulte, la source alimentaire paraît à nouveau comme la plus importante, les jeunes enfants peuvent être exposés pour d'autres voies : tissus, tapis, moquettes... L'exposition habituelle est de

l'ordre de quelques nanogrammes. Mais certaines populations peuvent être au seuil comme les gros consommateurs de poisson.

Le transfert mère-fœtus est démontré mais avec un facteur d'abattement de 1,5 à 3,5. Ces composés sont présents dans le lait.

Les travaux chez l'homme sont rares. Les études chez les rongeurs ne semblent pas ou peu montrer d'effets sur la fertilité. Un impact plus important serait constaté chez une espèce de poisson, le vairon.

- **Les parabènes**

Les parabènes sont utilisés pour **leurs propriétés conservatrices antibactériennes et antifongiques. On les retrouve dans les aliments comme additifs** : E218, méthyl parabène, et E219, son sel de sodium, E214, éthyl parabène et son sel de sodium, E215. **Leur usage dans les cosmétiques est quasi systématique (80 %)** : méthyl, éthyl, propyl, butyl et isobutyl parabène. Enfin, il y en a dans **de nombreux médicaments**. Le journal *Le Monde* avait d'ailleurs, le 24 mai 2011, publié une liste de 400 médicaments courants en contenant.

En raison de leur omniprésence, **les parabènes sont retrouvés dans quasiment toute la population avec une surreprésentation chez les femmes et les jeunes filles.**

De nouveau, **les études sur l'homme sont incertaines ou insuffisantes**, y compris sur le lien entre parabènes et cancer du sein.

Chez le rat et la souris des études ont montré l'absence d'effet sur les organes reproducteurs du butyl parabène. Concernant le méthyl et l'isopropyl parabènes, les résultats inclineraient plutôt pour un effet sur l'appareil reproducteur de la femelle chez le rongeur.

*

Aucune conclusion générale n'est donc possible pour l'ensemble de la famille des perturbateurs endocriniens et, globalement, les données scientifiques sur l'homme restent malheureusement faibles.

Cependant pour certains d'entre eux ou pour certaines fenêtres d'exposition, le faisceau de probabilité d'effets sur la reproduction et sur la cancérogénèse se renforce progressivement.

5. Distilbène (diethylstilbestrol) et chlordécone, deux preuves chez l'homme

a) Le « modèle » du Distilbène

Le diethylstilbestrol est un **œstrogène de synthèse**, sans doute la première hormone à être fabriquée intentionnellement à partir de 1938 par Charles Dodds. Il avait précédemment synthétisé le Bisphénol A en 1936 mais l'avait abandonné en raison de son « *trop* » faible pouvoir œstrogénique.

Il a été **prescrit à partir des années 1940** pour traiter un certain nombre de pathologies : avortement spontané, hémorragies, diabète... Il est également **utilisé dans l'agriculture pour doper la productivité du bétail**. Cette utilisation était erronée. Dès 1953, une étude de Ward J. Dieckmann montrait son inefficacité pour tous ses motifs de prescription. De plus, dès les années 1930, on disposait de preuves de sa cancérogénicité chez l'animal et de ses divers effets délétères dont certains avaient été constatés par Charles Dodds lui-même.

Il a été mis sur le marché en 1948 sous le nom de Distilbène en France et a été administré aux femmes enceintes pendant près de trois décennies. Il a été **retiré du marché en 1971 aux États-Unis puis en 1977 en France**.

L'interdiction est le résultat de **deux publications de 1971 de Arthur L. Herbst**, un professeur de l'Université de Harvard, qui a constaté la surreprésentation d'une **forme très rare de cancer du vagin, l'adénocarcinome à cellules claires, chez les filles des femmes ayant pris du Distilbène**. Cette découverte a été fortuite. Elle est le fait d'un gynécologue, Howard Ulfelder, qui avait dû procéder à l'ablation du vagin et de l'utérus sur une jeune fille de 15 ans. Sa mère l'avait alors interrogé sur un lien éventuel avec le DES. Quelques mois plus tard il recevait en consultation une seconde jeune fille atteinte des mêmes symptômes et prenait alors l'initiative de questionner la mère. Devant sa réponse positive, il se mit en lien avec Arthur Herbst et David Poskanzer qui identifièrent cinq cas supplémentaires dans le Massachussets. Six mois après leur première publication, 62 cas de ce cancer extrêmement rare étaient répertoriés. La voie était ouverte au retrait du médicament¹.

Ce constat s'est généralisé et il est apparu que l'exposition du fœtus féminin au Distilbène entraînait des anomalies du développement de l'appareil reproducteur, augmentait les risques de stérilité et de cancer de l'appareil reproducteur (vagin et utérus) et du sein.

Les fœtus masculins exposés au Distilbène connaissent une incidence accrue d'hypotrophie testiculaire, d'hypospadias et de cryptorchidie.

Selon le site Internet de l'association réseau DES France, **plus de 200 000 femmes ont pris du Distilbène pendant leur grossesse en France et ont donné naissance à environ 160 000 enfants**. On suppose qu'au niveau mondial 4 à 8 millions de femmes sont concernées.

Ces femmes et ces enfants font aujourd'hui l'objet d'un suivi attentif ainsi que la troisième génération qui paraît souffrir de maux similaires du fait de l'exposition *in utero* de leur propre mère.

¹ M-M Robin, *ibidem*, p.359.

b) La chlordécone aux Antilles

La chlordécone¹ est un **pesticide organochloré employé jusqu'en 1993 aux Antilles dans le traitement des bananiers pour lutter contre le charançon**. Il est à l'origine d'une pollution très importante en Guadeloupe et en Martinique, où la plupart des cultures vivrières (patates douces, ignames, etc.) et l'essentiel des ressources aquatiques sont contaminés.

La chlordécone a une toxicité neurologique et reproductive chez l'homme et l'animal. Il possède des propriétés hormonales (notamment œstrogéniques) et est considéré comme un perturbateur endocrinien.

Deux types d'études ont été menés afin d'évaluer les risques liés à l'exposition à la chlordécone.

L'étude Karuprostate conclut au fait que **l'exposition à la chlordécone est associée à un risque accru de survenance du cancer de la prostate : le risque est multiplié par 1,8 pour toute personne ayant une concentration en chlordécone dans le sang supérieure à 1 µg/l**. Le risque est par ailleurs accru pour les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate, ainsi que chez les individus ayant résidé dans un pays occidental.

L'étude Ti-Moun porte sur l'impact de l'exposition à la chlordécone sur le déroulement de la grossesse et le développement de l'enfant. Les analyses actuelles suggèrent certaines associations entre l'exposition prénatale à la chlordécone, le risque de naissance prématurée, certaines caractéristiques du système génital ou la croissance de l'enfant à 3 mois.

*

DES et chlordécone sont deux exemples de produits aujourd'hui interdits mais qui démontrent la nocivité potentielle pour l'homme des perturbateurs endocriniens soit par exposition directe via une prescription médicamenteuse, soit par exposition environnementale chronique et persistante.

Ils ont été, avec les découvertes faites sur les animaux sauvages et celles effectuées en laboratoire, de puissants adjuvants à l'apparition du concept de perturbateur endocrinien.

B. LA NAISSANCE DU CONCEPT DE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Le concept de perturbateur endocrinien est né de découvertes qui se sont à un moment cristallisées à la conférence de Wingspread en 1991. Sa définition reste encore débattue.

¹ *Mme Catherine Procaccia, sénateur, et M. Jean-Yves Le Déaut, député, ont présenté en juin 2009 leurs conclusions sur « Les impacts de l'utilisation de la chlordécone et des pesticides aux Antilles : bilan et perspectives d'évolution ».*

1. L'invention du mot à Wingspread en 1991

La conférence de Wingspread dans le Wisconsin qui a réuni 21 participants du 26 au 28 juillet 1991, est le fruit du travail de **Theodora Colborn**, l'auteur de *Our stolen future*¹. Elle a réuni à cette occasion plusieurs chercheurs avec qui elle avait été amenée à collaborer lors de son étude américano-canadienne sur l'état écologique des grands lacs. Elle avait alors pu acquérir une vision globale de la pollution et de ses conséquences sur l'environnement et les espèces animales, notamment sur le système reproducteur et le comportement sexuel.

C'est au cours de ce colloque qu'est progressivement apparue l'idée que l'ensemble de ces phénomènes dus à différentes substances relevaient d'un même mécanisme, l'action mimétique des hormones naturelles par des produits chimiques présents dans l'environnement et conduisant à des perturbations.

A l'issue de la conférence, les participants ont publié une déclaration qui est à la source des nombreux développements d'aujourd'hui sur les perturbateurs endocriniens.

LA DECLARATION DE WINGSPREAD

Altérations du développement sexuel induites par les produits chimiques : le sort commun des animaux et des hommes

Énoncé du problème

De nombreux composés libérés dans l'environnement par les activités humaines sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l'homme. Les conséquences de tels dérèglements peuvent être graves, en raison du rôle de premier plan que les hormones jouent dans le développement de l'organisme. Face à la contamination croissante et omniprésente de notre environnement par des composés susceptibles de produire de tels effets, un groupe de spécialistes de toutes disciplines s'est réuni à Wingspread (Wisconsin, États-Unis), du 26 au 28 juillet 1991, afin de faire le point sur les connaissances à ce sujet. Les participants provenaient de diverses disciplines : anthropologie, écologie, endocrinologie comparée, histopathologie, immunologie, mammalogie, médecine, psychiatrie, psychoneuroendocrinologie, physiologie de la reproduction, toxicologie, gestion de la faune, biologie des tumeurs, zoologie et droit.

Les objectifs de cette rencontre étaient :

1. De mettre en commun les découvertes de chacun et d'évaluer l'ampleur du problème ;

¹ Cf. *supra*.

2. De tirer des conclusions fiables des données existantes ;
3. De proposer un programme de recherches afin de dissiper les incertitudes qui subsistent.

Déclaration commune

La déclaration suivante est le fruit d'un consensus entre les participants.

1. Nous savons avec certitude que :

- Un grand nombre de produits chimiques de synthèse libérés dans la nature, ainsi que quelques composés naturels, sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l'homme. Il s'agit notamment des composés organochlorés, qui, du fait de leur persistance, s'accumulent dans les chaînes alimentaires. Ceux-ci comprennent certains pesticides (fongicides, herbicides et insecticides) et produits chimiques, ainsi que d'autres produits synthétiques et certains métaux [1].
- De nombreuses populations d'animaux sauvages sont d'ores et déjà affectées par ces composés. Les effets incluent le mauvais fonctionnement de la thyroïde chez les oiseaux et les poissons ; une baisse de fertilité chez les oiseaux, les poissons, les coquillages et les mammifères ; une diminution des éclosions chez les oiseaux, les poissons et les tortues ; des malformations grossières à la naissance chez les oiseaux, les poissons et les tortues ; des anomalies du métabolisme chez les oiseaux, les poissons et les mammifères; la féminisation des mâles chez les poissons, les oiseaux et les mammifères ; des anomalies de comportement chez les oiseaux : la masculinisation des femelles chez les poissons et les oiseaux ; des déficits immunitaires chez les oiseaux et les mammifères.
- Les effets varient selon les espèces et les composés. Toutefois, on peut faire quatre remarques : a. les composés concernés peuvent avoir des effets très différents sur l'embryon et sur l'adulte; b. les effets se manifestent surtout sur la génération suivante, et non chez les parents exposés ; c. la période d'exposition au cours du développement de l'organisme est cruciale, déterminant l'ampleur et la nature des effets ; d. la période d'exposition la plus critique correspond à la vie embryonnaire, mais les effets peuvent ne pas se manifester avant l'âge adulte.
- Les études en laboratoire confirment les développements sexuels anormaux observés dans la nature et permettent de comprendre les mécanismes biologiques mis en jeu.
- Les humains sont également affectés par ces composés. Le distilbène, un médicament de synthèse, et beaucoup de composés cités en note ont des effets oestrogéniques. Les femmes dont les mères ont ingéré du distilbène sont particulièrement touchées par le cancer du vagin, par diverses malformations de l'appareil reproducteur, par des grossesses anormales et des modifications de la réponse immunitaire. Les hommes et les femmes exposés pendant leur vie prénatale présentent des anomalies congénitales de l'appareil reproducteur et une baisse de fertilité. Les effets observés chez les victimes du distilbène sont semblables à ce que l'on observe chez les animaux contaminés, dans la nature et en laboratoire. Cela suggère que les humains partagent les mêmes risques.

2. Nous estimons extrêmement probable que :

- Certaines anomalies du développement constatées aujourd'hui chez les humains concernent des enfants adultes de personnes ayant été exposées à des perturbateurs hormonaux présents dans notre environnement. Les concentrations de plusieurs perturbateurs des hormones sexuelles mesurées dans la population américaine actuelle correspondent aux doses qui provoquent des effets chez les animaux sauvages.
- À moins que la contamination de l'environnement par les perturbateurs hormonaux soit rapidement contrôlée et réduite, des dysfonctionnements généralisés à l'échelle de la population sont possibles. Les dangers potentiels, tant pour les animaux que pour l'homme, sont nombreux, en raison de la probabilité d'une exposition répétée ou constante à de nombreux produits chimiques connus pour dérégler le système endocrinien.
- En approfondissant la question, de nombreux parallèles nouveaux devraient surgir entre les études portant sur la faune sauvage, celles effectuées en laboratoire et celles concernant l'homme.

3. Les modèles actuels prévoient que :

- Les mécanismes d'action de ces composés sont variables, mais d'une manière générale : a. ils imitent les hormones naturelles en se liant à leurs récepteurs ; b. ils inhibent les hormones en les empêchant de se lier à leurs récepteurs ; c. ils réagissent directement ou indirectement avec les hormones elles-mêmes, d. soit en perturbant leur synthèse, e. soit en modifiant le nombre de récepteurs dans les organes.
- Les hormones mâles et femelles peuvent altérer le développement cérébral, qu'elles soient exogènes (source externe) ou endogènes (source interne).
- Toute perturbation du système endocrinien d'un organisme en formation peut altérer son développement : ces effets sont habituellement irréversibles. Ainsi, de nombreux caractères liés au sexe sont déterminés par les hormones pendant une courte période de temps au début du développement et peuvent alors être influencés par de faibles variations de l'équilibre hormonal. Les faits suggèrent que ces effets sont alors irréversibles.
- Les effets constatés sur la reproduction des animaux sauvages devraient préoccuper les humains qui exploitent les mêmes sources de nourriture, le poisson contaminé par exemple. Le poisson est une source majeure de contamination chez les oiseaux. Les mécanismes de dérèglement hormonal par les organochlorés chez les oiseaux sont les mieux connus à ce jour. Ils nous aident à comprendre comment l'homme pourrait partager le sort des animaux, car le développement du système endocrinien des oiseaux est très semblable à celui des mammifères.

4. Nos prévisions comportent de nombreuses incertitudes parce que :

- La nature et l'ampleur des effets sur l'homme sont mal connues. Nous possédons peu d'informations sur la contamination des humains, en particulier sur les concentrations de polluants chez l'embryon. Cela est dû au manque d'effets réellement mesurables et d'études portant sur plusieurs générations et

simulant la contamination ambiante.

- Alors que nous possédons de nombreuses données sur la diminution de l'appétit des animaux à se reproduire, les données sur les modifications du comportement sont moins étayées. Mais les faits sont suffisamment pressants pour que l'on cherche à combler rapidement ces lacunes.
- Le pouvoir de nombreux composés œstrogéniques, comparé à celui des œstrogènes naturels, est inconnu. Ce point est important, car les concentrations sanguines en certains composés dépassent celles des œstrogènes du corps.

5. Nous estimons que :

- Les tests de toxicité devraient être élargis pour prendre en compte une éventuelle activité hormonale.
- Il existe déjà des méthodes pour analyser les effets oestrogéniques ou androgéniques des composés à effet hormonal direct. La réglementation devrait étendre ces analyses à tous les nouveaux composés ou produits secondaires. Si les tests sont positifs, des effets fonctionnels devraient être recherchés au moyen d'études sur plusieurs générations, et ne pas porter seulement sur les malformations congénitales. Ces procédures devraient s'appliquer aussi aux produits persistants libérés dans le passé.
- Il est urgent de donner la priorité aux effets reproducteurs ou fonctionnels lorsque l'on évalue les risques pour la santé. La recherche d'effets cancérogènes ne suffit pas.
- Il est nécessaire de réaliser un inventaire complet des composés chimiques lorsqu'ils sont mis en vente et libérés dans l'environnement. Ces informations doivent être plus facilement accessibles. Elles nous permettront de réduire la contamination. Plutôt qu'établir des normes de pollution séparées pour l'air, l'eau et le sol, il est nécessaire d'envisager les écosystèmes dans leur ensemble.
- L'interdiction de la production et de l'emploi des produits chimiques persistants n'a pas résolu le problème de la contamination. De nouvelles approches sont nécessaires pour réduire celle-ci et pour empêcher de nouvelles contaminations par des produits nouveaux aux caractéristiques similaires.
- L'impact sur les animaux sauvages et les animaux de laboratoire est si profond et si insidieux qu'il est nécessaire de lancer un vaste programme de recherche sur l'homme.
- Il faut remédier au manque d'information des communautés scientifiques et médicales concernant les perturbateurs hormonaux dans l'environnement, leurs effets fonctionnels et la notion d'exposition se transmettant d'une génération à l'autre. Les déficits fonctionnels ne se manifestant pas à la naissance et parfois pas avant l'âge adulte, ils passent souvent inaperçus des médecins, des parents et des organismes de contrôle, et la cause n'est jamais identifiée.

6. Pour améliorer notre aptitude à prévoir :

- Il faut entreprendre des recherches fondamentales supplémentaires sur le développement des organes sensibles aux hormones. Par exemple, nous devons connaître la quantité d'une hormone donnée requise pour provoquer une réponse

normale. Nous avons besoin de marqueurs biologiques du développement normal pour chaque espèce, chaque organe et chaque étape du développement. Avec ces renseignements, nous pourrions déterminer les concentrations qui provoquent des altérations pathologiques.

- Des collaborations interdisciplinaires sont nécessaires pour établir des modèles animaux, dans la nature ou en laboratoire, afin d'extrapoler les risques encourus par les humains,
- Il faut sélectionner une espèce « sentinelle » à chaque niveau de la chaîne alimentaire, espèce qui nous permettra d'étudier les déficits fonctionnels. Cela nous permettra également de mieux comprendre la circulation des contaminants dans les écosystèmes.
- Des phénomènes mesurables (marqueurs biologiques) dus à l'exposition à des perturbateurs hormonaux doivent être trouvés, aux niveaux de la molécule, de la cellule, de l'organisme et de la population. Les marqueurs moléculaires et cellulaires sont très importants pour une prise en compte précoce du dérèglement. Il est important de déterminer les concentrations normales d'isoenzymes et d'hormones.
- Pour évaluer l'exposition des mammifères, il est nécessaire de connaître les concentrations de produits chimiques dans l'organisme et dans l'ovule fécondé, afin d'extrapoler la dose de ces produits chez l'embryon, le fœtus, le nouveau-né et l'adulte. Il faut également évaluer le danger en répétant en laboratoire les faits observés dans la nature. À la suite de cela, il faudra déterminer en laboratoire les effets de doses différentes. Ces doses seront ensuite comparées à la contamination mesurée dans les populations sauvages.
- Il faut entreprendre de nouvelles études de terrain, afin d'expliquer l'afflux annuel dans des régions polluées d'espèces migratrices dont les populations semblent stables, malgré la vulnérabilité relative de leurs petits.
- Pour de nombreuses raisons, il faudrait réétudier les victimes du distilbène. D'abord, l'emploi du distilbène correspond à une époque où l'on relâchait de grandes quantités de produits chimiques, en l'absence de toute norme légale. Les résultats des études sur le distilbène ont donc peut-être été influencés par la contamination générale par d'autres perturbateurs endocriniens. Deuxièmement, l'exposition à une hormone pendant la vie fœtale peut augmenter la sensibilité de l'organisme à cette hormone plus tard dans la vie. De ce fait, les premières victimes du distilbène atteignent seulement l'âge où divers cancers pourraient commencer à se manifester, en conséquence d'une exposition ultérieure à des substances oestrogéniques (cancers du vagin, de l'endomètre, du sein et de la prostate). Il est important d'établir un seuil de risque. Même les doses les plus faibles connues ont produit des cancers du vagin. Le distilbène pourrait fournir le modèle le plus extrême pour rechercher les effets de substances oestrogéniques moins puissantes. Ainsi, les marqueurs biologiques déterminés chez les victimes de cet oestrogène synthétique permettront d'étudier les effets résultant de la contamination ambiante.
- Les effets des perturbateurs endocriniens sur l'homme, qui vit plus longtemps que la plupart des animaux, sont peut-être plus difficiles à percevoir. C'est pourquoi nous avons besoin de méthodes de dépistage précoce, afin de déterminer si l'aptitude reproductrice de l'homme est en train de décliner. Ce dépistage précoce est aussi important pour l'individu que pour la population, car

la stérilité est un problème inquiétant qui a des impacts psychologiques et économiques. Il existe maintenant des méthodes de détermination des taux de fertilité chez l'homme. Il faudrait élaborer de nouvelles méthodes impliquant la mesure de l'activité enzymatique du foie, le comptage des spermatozoïdes, l'analyse des anomalies de développement et l'examen des lésions histopathologiques. Ces analyses devraient être complétées par des marqueurs biologiques plus nombreux et plus fiables du développement social et comportemental de l'individu, par les antécédents familiaux des patients et de leurs enfants, et par l'analyse chimique des tissus et produits liés à la reproduction, notamment le lait.

Dr Howard A. Bern, Université de Californie. Berkeley

Dr Phyllis Blair, Université de Californie, Berkeley

Sophie Brasseur, Institut de recherche pour la gestion de la nature, Pays-Bas

Dr Theo Colborn, Fonds mondial pour la nature (W WF) et Fondation W. Alton Jones

Dr Gerald R. Cunha, Université de Californie. San Francisco,

Dr William Davis, Agence américaine de protection de l'environnement

Dr Klaus D. Döhler, Développement et production Pharma Bissendorf Peptide SA, Hanovre, Allemagne

Glen Fox, Centre national de recherche sur la faune sauvage, Environnement Canada

Dr Michael Fry, Université de Californie, Davis

Dr Earl Gray [2], Directeur du département de toxicologie du développement et de la reproduction

[1] *Les produits chimiques connus pour leurs effets sur le système endocrinien comprennent : le DDT et ses produits de dégradation, le DHEP ou di-2-éthyl-hexyl-phtalate, le HCB (hexachlorobenzène), le dicofol, la chlordécone, le lindane et autres hexachlorocyclohexanes, le méthoxychlore, l'octachlorostyrène, les pyréthroïdes de synthèse, des herbicides (triazines), des fongicides (carbammates, triazoles), certains PCB, le 2,3,7,8 TCDD et autres dioxines, le 2,3,7,8 TCDF et autres furanes, le cadmium, le plomb, le mercure, la tributyltine et autres composés de la même famille les alkylphénols (détergents non biodégradables et anti-oxydants présents dans les polystyrènes modifiés et les PVC), les produits à base de styrène, les aliments à base de soja et des produits pour animaux de laboratoire et animaux domestiques.*

[2] *Bien que les recherches décrites ici aient été financées par l'Agence américaine de protection de l'environnement, elles ne reflètent pas nécessairement ses vues et n'ont pas valeur d'approbation officielle. De même, la mention de certaines entreprises ne signifie pas leur approbation et ne constitue pas une publicité.*

Si le mot est inventé à Wingspread en 1991, ce sont deux publications qui vont donner au débat sa publicité et son tour actuel.

La première est le rapport rédigé en 1995 par Niels-Erik Skakkebaek et Jorma Toppari à la demande du ministère danois de l'environnement et de l'énergie dans lequel, avec un groupe de chercheurs

internationaux, ils cherchaient à faire le point sur le rôle des produits chimiques présents dans l'environnement et ayant des effets œstrogéniques sur les altérations de la reproduction masculine.

La seconde est **le livre publié, en 1996, par Theodora Colborn, *Our stolen future*. Il est préfacé par Al Gore, vice-président des États-Unis, et aura un retentissement mondial.**

Dans des registres différents, ces documents ont constitué un tournant en synthétisant les connaissances et en les diffusant auprès du public et des décideurs. Ils ont eu un impact direct sur le fait que depuis cette date les perturbateurs endocriniens sont devenus une préoccupation croissante, sur l'orientation de la recherche et sur l'évolution de la réglementation des produits chimiques.

En France, la première conférence a été organisée par l'I.N.S.E.R.M. à Aix-les-Bains en 1996.

On peut donc dire que **la prise de conscience publique et scientifique du phénomène des perturbateurs endocriniens date d'une quinzaine d'années. C'est un délai qui reste très bref dans le domaine de la recherche.**

2. Un concept en débat

a) Les perturbateurs endocriniens sont-ils toujours délétères ?

Le concept de perturbateurs endocriniens, s'il fait consensus, ne fait pas l'objet d'une définition complètement consensuelle.

On peut prendre **pour base la définition de Weybridge**, au Royaume-Uni, en **1996**, qui est le résultat d'un colloque organisé par la Commission européenne, l'Organisation pour la coopération et le développement économique (OCDE) qui joue un rôle essentiel dans la définition des tests de toxicité, l'OMS et l'industrie chimique européenne.

Un perturbateur endocrinien a été défini comme « ***une substance étrangère à l'organisme qui produit des effets délétères sur l'organisme ou sa descendance, à la suite d'une modification de la fonction hormonale*** ».

La définition de l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) est sensiblement différente : « *un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme* ».

En 2002, l'OMS présentait une définition quelque peu différente : « *Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle 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 ».

A travers ces différentes définitions, ce qui apparaît clairement, c'est d'une part **le point de consensus : la dimension mécanistique** du concept de perturbation endocrinienne. A la différence d'une substance toxique qui agit directement, le perturbateur endocrinien agit par le jeu complexe du système hormonal. **C'est un mode d'action.**

D'autre part, l'enjeu est de **savoir si cette perturbation emporte nécessairement des effets délétères sur l'organisme** et/ou sa descendance éventuelle. Peut-il exister des perturbations de l'homéostasie qui ne soient pas délétères ? **Peut-on définir un seuil ?**

Ce questionnement a un impact direct sur la réglementation. Doit-on et comment peut-on éventuellement distinguer les substances reconnues comme perturbateurs endocriniens des substances devant être interdites car cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques ? De fait, certains perturbateurs endocriniens sont d'ores et déjà interdits car ils sont qualifiés de « CMR ».

b) Les perturbateurs endocriniens, une famille ou des produits et des usages ?

L'autre point important aujourd'hui en débat est de savoir ce que regroupe cette catégorie des perturbateurs endocriniens.

Par souci de simplification, beaucoup de publications, pas seulement dans les médias généralistes, parlent des perturbateurs endocriniens en général et **amalgament toutes les substances. Cette vision peut conduire à une sorte de tout ou rien** alors qu'il s'agit d'une famille de centaines de produits.

En réalité, tout en conservant la pertinence relative de l'analogie qui est associée au concept de perturbateur endocrinien, il convient de distinguer les produits entre eux. La chimie produisant presque autant de molécules qu'il y a d'usages différents, il faut sans doute se garder de considérer dans un seul ensemble tous les phtalates, tous les parabènes, tous les pesticides...

Au-delà des propriétés mécanistiques des produits eux-mêmes, il convient aussi de **tenir compte des usages et des expositions**. Le produit est-il relargué dans l'environnement ? Par quel processus ? Est-on en contact avec lui ? Dans quelle proportion y est-on exposé ?

Par exemple, il y a une différence entre la doublure plastique du fil électrique qui passe dans une plinthe et un contenant alimentaire susceptible d'être chauffé. La réflexion peut être de même nature pour les revêtements muraux. Pour le plomb, les diagnostics des appartements mettent en évidence la présence ou l'absence mais surtout l'accessibilité au plomb qui peut conduire à une exposition effective.

Dans ce domaine, il faut aussi prendre en compte les expositions professionnelles par rapport à un produit dangereux. Il peut être plus aisé de protéger l'ouvrier producteur et les applicateurs industriels que l'utilisateur même

professionnel lorsqu'il s'agit d'un artisan car les mesures de protection peuvent être contraignantes, coûteuses et pas toujours appropriées. C'est notamment le cas des agriculteurs qui utilisent des pesticides sans protection ou insuffisante, car ils n'ont pas à leur disposition tous les éléments pour le faire en toute connaissance de cause.

C. UNE RÉVOLUTION TOXICOLOGIQUE ?

Dans le véritable puzzle que sont les effets sur la santé des perturbateurs endocriniens, on voit donc d'un côté des preuves de nocivité grave de certains produits, d'un autre côté une série de substances ayant ou susceptibles d'avoir des effets par des mécanismes extrêmement variés.

Dès lors se pose la question de savoir si ces substances et ces mécanismes sont bien pris en compte par la toxicologie « classique » qui fonde les réglementations en vigueur pour la protection des professionnels et des consommateurs ou si, au contraire, ils viennent bouleverser le champ traditionnel des savoirs et obligent à une remise en cause approfondie.

1. La toxicologie « classique »

Il y a sans doute quelques *a priori* à parler de « toxicologie classique », mais l'expression paraît cependant s'imposer tant elle est aujourd'hui employée à l'appui d'un important questionnement sur les mécanismes à l'œuvre.

a) Paracelse et la linéarité

On fonde traditionnellement la toxicologie sur les travaux de Paracelse, médecin suisse du 16^e siècle, dont une maxime est particulièrement connue « **Rien n'est poison, tout est poison : seule la dose fait le poison** ».

Selon ce principe, tout produit peut devenir nocif pour la santé s'il est consommé en excès : le soleil, l'eau, le sel, le safran... En revanche, une substance considérée comme poison peut, à une dose adaptée, se révéler inoffensive ou permettre de soigner.

Ce que la toxicologie moderne a retenu de Paracelse c'est **une relation entre l'effet et la dose. La relation dose-effet conduit à une progression linéaire de l'effet selon un mécanisme logique.**

Cette démarche se caractérise également par son caractère monoproduit. Chaque produit ayant son effet selon son mécanisme propre. Il n'y a guère que dans le domaine du médicament qu'une démarche multicritère se soit instaurée pour exclure les combinaisons nocives de molécules.

Ce principe de base se décline ensuite de manière très complexe pour définir les limites d'exposition et d'absorption acceptables par les

professionnels et les consommateurs de l'ensemble des produits chimiques susceptibles d'avoir un effet toxique.

b) Des doses mortelles aux doses journalières admissibles

La dose non toxique d'une substance est usuellement calculée à partir de la définition de sa dose létale pour aboutir à la définition d'une dose journalière admissible ou tolérable.

Ce concept semble avoir été inventé par le toxicologue français René Truhaut au cours des années 1950¹ notamment au sein du groupe conjoint d'experts de l'OMS et de l'Organisation mondiale pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) sur les additifs alimentaires. Devait émerger de ce groupe le principe selon lequel tous les additifs devaient faire l'objet d'une évaluation toxicologique avant leur autorisation de mise sur le marché mais également que celle-ci devait tenir compte de leur utilité. Leur combinaison **conduisit, en 1961, à adopter la notion de dose journalière acceptable**, issue du calcul de la dose maximale sans effet décelable. En effet, selon le principe de la relation dose-effet, ce n'est pas parce que l'impact n'est pas mesurable qu'il n'existe pas. Mais le zéro lui-même n'a pas vraiment de réalité scientifique, dès lors il convient de fixer une limite appropriée.

Parallèlement à ce groupe d'experts, **l'OMS devait créer, en 1963, un comité ayant pour mission de calculer la DJA des pesticides et les limites maximales de résidus (LMR) sur les aliments.**

La définition de la dose létale ressort de la « *loi de Haber* » du nom d'un scientifique allemand, prix Nobel en 1919 pour la synthèse de l'ammoniac et ayant notamment travaillé sur les gaz de combat et d'autres produits insecticides ou désinfectants.

La dose létale retenue pour la toxicité est la « dose létale 50 » où celle qui provoque la mort de 50 % d'un échantillon de rongeurs exposés. Cette mesure a été définie en 1927 par le scientifique anglais John W. Trevan.

Selon le même processus, on cherche alors logiquement à définir la **dose à partir de laquelle aucun effet ne peut être observé sur les animaux de laboratoire (No Observed Adverse Effect Level - NOAEL).**

Pour obtenir la DJA, on applique un facteur de sécurité de 100, qui est le résultat d'une double précaution : un facteur de 10 pour tenir compte des différences entre l'animal et l'homme et des éventuelles imprécisions des études disponibles ayant déterminé la NOAEL. Un second facteur de 10 est appliqué pour tenir compte de la variabilité de la sensibilité interpersonnelle chez l'homme. Il peut d'ailleurs arriver que le facteur de précaution soit plus ou moins égal à 100 en fonction de la qualité des études disponibles et des usages. Ce facteur de sécurité a, à la fois, une

¹ M-M. Robin, *ibidem*, p. 238 et s.

dimension pragmatique et arbitraire, mais il **doit garantir que l'exposition chronique, dans cette limite, est sans effet pour l'homme.**

En matière de pesticide, pour garantir que la DJA ne soit pas dépassée en raison de la consommation de nombreux aliments, il convient de calculer la quantité de pesticide normalement présente sur chacun et de la combiner avec des profils de consommation pour déterminer les limites maximales de résidus autorisés qui assurent la protection des citoyens quel que soit leur mode d'alimentation.

c) La critique philosophique de la toxicologie classique

Comme notre collègue Daniel Raoul l'avait noté dans son rapport sur les champs électriques et magnétiques émis par les lignes à haute et très haute tension et leurs effets sur la santé¹, les nouvelles perceptions du risque conduisent à une véritable critique voire incompréhension de la toxicologie classique comme l'a montré M. Daniel Boy dans son ouvrage intitulé *Pourquoi avons-nous peur de la technologie ?*².

Trois points peuvent être soulignés : la modification de la hiérarchie traditionnelle entre le savant et l'ignorant, la remise en cause de la rationalité de la perception du risque et, enfin, la contestation du paradigme de Paracelse.

Le traitement traditionnel de la question repose sur l'idée selon laquelle le public est ignorant, ce qui le conduirait à avoir des peurs irrationnelles de ce qu'il ne connaît pas. Il faudrait donc permettre aux « *sachant et disant* » d'exercer leur supériorité rationnelle pour prendre la décision de mettre en œuvre un progrès technique, dont les bénéfices apparaîtront à tous comme évidents à plus long terme.

Cette **supériorité classique se fonde sur le paradoxe de perception des risques**, selon lequel on est plus effrayé par un risque inconnu et faible que par un risque connu mais éventuellement plus élevé (conduire, fumer...).

Mais cette approche a été remise en cause par l'école américaine de l'analyse de la perception du risque fondée dans la lignée de Chauncey Starr et de son article « *Social benefit versus technological risk : what is our society willing to pay for safety* » (*Science*, 1969). Il posait notamment la question fondamentale « *How safe is safe enough ?* ».

Cette école, dont le principal représentant vivant est Paul Slovic (*The perception of risk*, Londres, Earthscan, 2000), est issue des probabilités subjectives (années 1960), recherches qu'il mettra en application à propos des catastrophes naturelles, et, surtout, à partir des années 1970, à propos de la perception du risque industriel à la suite de la lecture de Chauncey Starr et des débats politiques relatifs aux pesticides, à l'énergie nucléaire et à la pollution

¹ N °506, 2010.

² Presses de la FNSP, 2007.

industrielle. Ce sont d'ailleurs ces protestations qui conduiront le Congrès américain à financer d'importants programmes de recherche sur ce sujet.

Paul Slovic va ainsi définir un « *paradigme psychométrique* » composé de trois éléments :

- les équilibres perçus entre risques et bénéfiques ;
- les facteurs psychologiques de perception du risque ;
- **l'écart d'évaluation entre les profanes et les experts.**

C'est ce dernier élément qui nous intéresse ici.

Pour l'essentiel, les études montrent que les profanes ont plutôt une bonne connaissance des risques objectifs et récurrents – risques réalisés – (la morbidité - x nombre de morts chaque année) et que les divergences avec les experts sont peu significatives.

En revanche, **la différence est forte sur les risques ne provoquant quasiment aucun décès constaté mais susceptible, en cas de catastrophe, d'en causer un grand nombre, alors que les experts du domaine jugent le risque faible.** Mais **pour les risques de ce type les plus récents il devient difficile de distinguer entre la rationalité des experts et celle des profanes.**

Il y a donc un **risque « réel » et un risque « perçu » qui sont tous les deux rationnels et qui ne départagent pas experts et profanes.**

Le troisième aspect est **la mise en cause du paradigme de Paracelse** qui est un des fondements majeurs de la démarche scientifique et administrative de la gestion du risque.

Le risque zéro en la matière n'existe pas, – il n'est d'ailleurs pas contrôlable – mais il faut définir une norme en dessous de laquelle il n'y a aucun danger, même à la suite de contacts répétés ou continus. Il y a donc une définition administrative à partir d'une base scientifique du zéro et de l'absence de poison.

Cependant, **cette idée de dose limite est de plus en plus contestée par le public dont la « toxicologie intuitive »** (Paul Slovic) est fondée sur le tout ou rien.

Les travaux du psychologue Paul Rozin (1998) ont montré que la perception du risque alimentaire était largement exprimée par les « *lois de la contagion* » : il y a transfert définitif de propriété et de souillure entre deux éléments, l'un sain, l'autre malsain et provoquant une contamination complète (exemple du cafard dans un plat).

On assiste également à une contestation plus large autour du refus des taux limites et des normes d'exposition, des faibles doses et de la pollution diffuse.

Pour certains auteurs, tel Ulrich Beck dans *La société du risque, sur la voie d'une autre modernité* (Paris, Aubier, 2001), les taux limites légitiment en fait la pollution de l'environnement.

Scientifiquement parlant, on fait la distinction entre les effets « *déterministes* », par exemple ceux liés à des rayonnements ionisants au-delà d'une certaine dose, effets certains et mesurables, et les effets dits « *stochastiques* », en deçà de cette dose limite, qui sont indéterminés c'est-à-dire qui ne sont pas forcément inexistantes mais qu'on est incapable de mesurer et même d'en prouver la réalité.

Au final, Daniel Boy montre que **c'est cette rationalité différente qui peut s'imposer à la gestion des risques**, qu'ils soient chimiques ou technologiques. **Elle rend difficile, voire impossible, la compréhension d'une absence de risque zéro**, alors que les risques scientifiquement appréciés sont modélisés sous forme de probabilité exprimée en 10^{-x} et sont évités par des systèmes de sécurité redondants.

2. Un changement de paradigme

Dans le cas des perturbateurs endocriniens, cette mise en cause d'ordre philosophique de la perception du risque et de la toxicologie classique trouve un écho d'autant plus grand qu'un nombre très significatif d'études montre, selon les produits, des effets à faible dose et paradoxaux, des effets fenêtre, des effets cocktails et des effets transgénérationnels.

Comme le soulignent Robert Barouki, Bernard Jégou et Alfred Spira dans leur préface de l'expertise collective de l'I.N.S.E.R.M. sur la reproduction et l'environnement, « *les perturbateurs endocriniens mettent en jeu les mécanismes de signalisation, de régulation et d'action physiologiques plutôt que les mécanismes classiques de la toxicité conduisant au dysfonctionnement ou à la mort cellulaire* ».

a) Faibles doses, bioaccumulation et effets paradoxaux

La remise en cause de la DJA par l'exposition aux faibles doses s'explique par plusieurs arguments. Le premier est l'effet à une dose très faible, voire par une simple présence. Le second est celui de l'exposition chronique qui par le biais de l'accumulation devient une dose toxique pour l'organisme. Le troisième est celui des effets paradoxaux, c'est-à-dire fort à faible dose mais faible ou nul à forte dose.

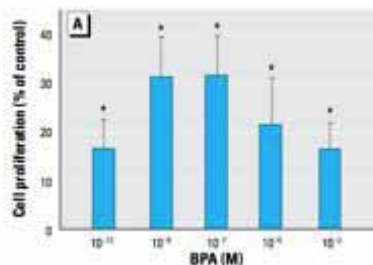
L'un des premiers points de contestation de l'application des principes traditionnels aux perturbateurs endocriniens est l'affirmation selon laquelle **ils seraient susceptibles d'agir à de très faibles doses voire même d'agir par simple présence. On serait alors dans la logique du tout ou rien, le perturbateur agissant comme une clef dans une serrure : sa seule présence suffirait pour l'actionner et déclencher la perturbation.**

En matière de faibles doses sont souvent cités **les travaux d'Ana Soto**. Celle-ci a exposé des rongeurs à des doses très faibles de Bisphénol A, très inférieures à la DJA, mais a obtenu des effets, notamment des **lésions précancéreuses du sein**. Elle a signalé des cancers *in situ* à des doses plus élevées. Elle estime, par analogie avec le Distilbène et le parallélisme des effets entre les rongeurs et l'homme, que ces résultats doivent conduire à des décisions rapides.

D'autres études comme celles de Frederick vom Saal (université Columbia du Missouri) ou de Channda Gupta (université de Pittsburgh) ont également montré des effets à des doses égales ou inférieures à la DJA.

Heather Patisaul de l'université de Caroline du Nord¹ a, elle aussi, fait le constat dans son laboratoire d'effets à des niveaux égaux ou inférieurs à la DJA pour la BPA. Elle a ainsi mis en évidence que les rates exposées à 50 µg/kg de BPA pendant les quatre premiers jours de vie ont un cycle ovulatoire qui s'interrompt prématurément et leur cycle devient irrégulier dès l'âge de deux mois et demi.

D'autres résultats sur **l'âge du déclenchement de la puberté mettent en évidence les potentiels effets paradoxaux** : avancement de l'âge à faible dose, recul à forte dose. Cette observation n'est pas isolée pour les perturbateurs endocriniens puisqu'il peut-être observé **un effet à faible dose et une absence d'effet à forte exposition**, la courbe dose réponse n'est pas alors en croissance linéaire ou exponentielle mais forme une courbe inversée. L'effet est paradoxal.



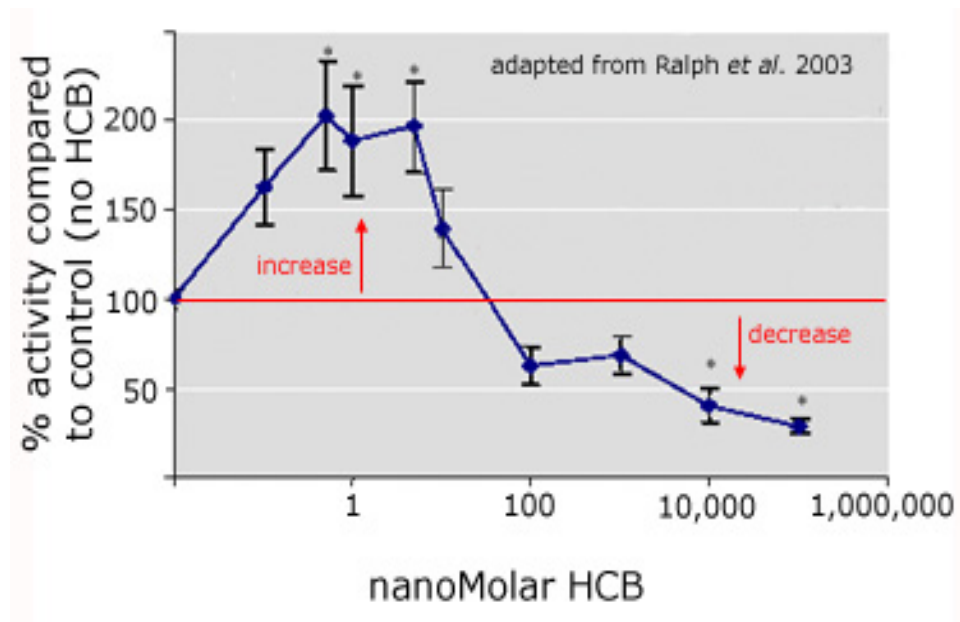
A l'occasion de son audition, le Pr Rémi Slama, citait la publication ci-dessus², soulignant que l'effet non monotone du Bisphénol A pouvait s'expliquer par le fait qu'en fonction de la dose, il n'interagissait peut-être pas avec les mêmes récepteurs hormonaux et que différents récepteurs pouvaient induire des effets opposés.

Jean-Pierre Cravedi a quant à lui cité une étude portant sur l'impact de l'hexachlorobenzène comme promoteur possible du **cancer de la prostate**³ ou des effets sont constatés à faible dose mais disparaissent à haute dose :

¹ Pour la science, n°396, octobre 2010, p.42 et s.

² Bouskine, *Env. Health Perspect*, 2009.

³ Ralph et al. *Environ Health Perspect*, 11 :461-466 (2003).



Jean-Pierre Cravedi estime cependant qu'en matière de perturbation endocrinienne, les réponses non monotones restent vraisemblablement exceptionnelles, posant la question des mécanismes à l'œuvre.

b) Effet fenêtre

L'effet fenêtre a été démontré par le drame de **la thalidomide**. Il s'agit d'un médicament allemand mis sur le marché en 1957 et retiré en 1961. Il était prescrit comme tranquillisant et contre les nausées des femmes enceintes. On estime qu'il a conduit à la **déformation de près de 8 000 enfants** atteints de « Phocomélie », c'est-à-dire des malformations des membres, les mains étant, par exemple, directement rattachées au tronc, d'où son nom.

Ce phénomène conduisit à se rendre compte que **seuls les enfants dont la mère avait pris le médicament, même à très faible dose, entre la 5e et la 8e semaine de grossesse, souffraient d'anomalie. La relation temps-effet était donc infiniment plus importante que la relation dose-effet**. A contrario, le médicament n'avait eu d'effet ni sur les femmes adultes, ni sur d'autres enfants même si les prises avaient été conséquentes, du moment qu'elles n'avaient pas eu lieu au cours de cette fenêtre temporelle cruciale où se forment les membres.

Le même constat a été fait pour le distilbène puisque les malformations et les conséquences délétères sur l'appareil génital sont apparues **chez les enfants des femmes traitées entre la 6e et la 17e semaine de grossesse**, c'est-à-dire au moment où se forment les organes reproducteurs du bébé à naître.

Dans le cas de la thalidomide ou du distilbène, on est dans un effet plus toxique que dans un « simple » effet environnemental de perturbation endocrinienne, car ces médicaments ont été prescrits à forte dose.

Mais des travaux américains, réalisés par Michael Skinner et ses équipes ont montré que les perturbateurs endocriniens pouvaient avoir ce type d'effet comme certains pesticides ayant une activité œstrogénique (méthoxychlore) ou anti-androgénique (vinclozoline) injectés à des rates gestantes au moment précis de la différenciation du sexe et du développement testiculaire. On constate alors une baisse de la production spermatique et de la qualité des spermatozoïdes. Ces anomalies se prolongent dans la descendance sur plusieurs générations.

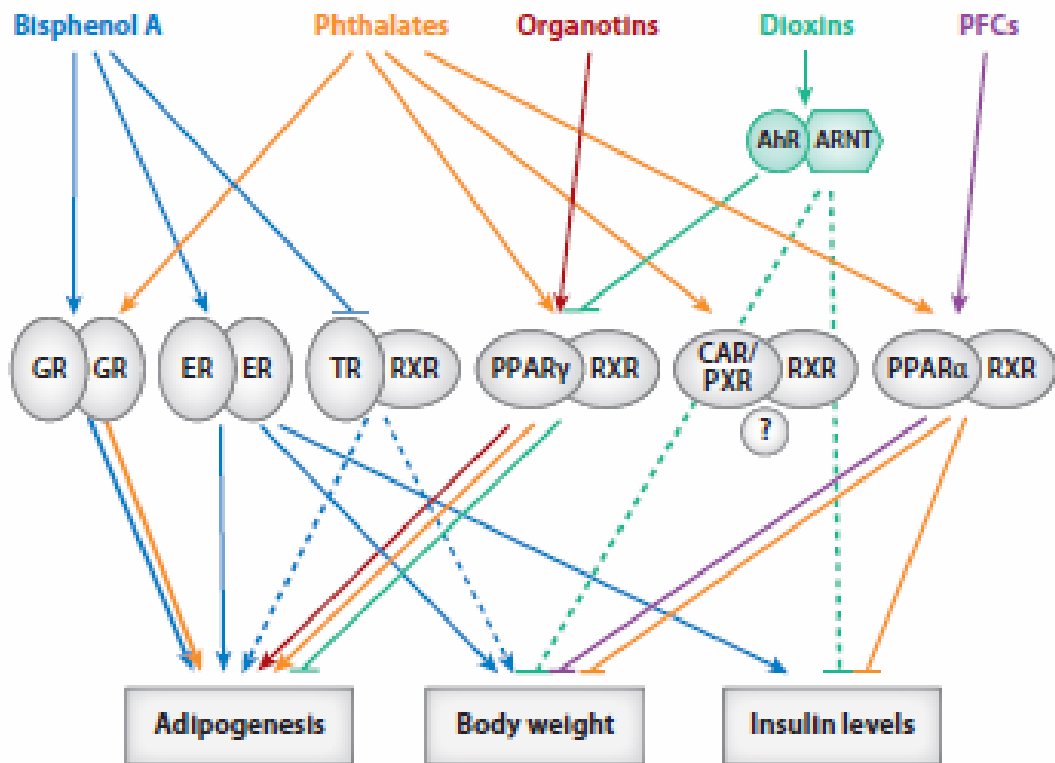
Si on retient l'idée de fenêtres de sensibilité particulière, on serait susceptible d'abandonner la notion de relation dose-effet pour une relation moment-effet puisque ce serait plus la période d'exposition que la dose qui induirait l'effet toxique.

c) Effet cocktail

Un autre point crucial est celui des **effets des mélanges** ou des effets cocktail. Il n'y a pas dans l'environnement de dose pure. Nos concitoyens ne sont pas exposés à un seul produit mais à une multitude, à des doses plus ou moins fortes, de manière chronique. Le seul moment où l'on retrouve des conditions de laboratoire et où un homme ou une population sont exposés à une dose toxique d'un seul produit prépondérant sont les accidents industriels type Seveso.

Cette **réalité de la multi-exposition** est d'autant plus difficile à appréhender que le système endocrinien est très complexe. Une molécule peut avoir plusieurs effets différents agonistes ou antagonistes avec plusieurs récepteurs, le problème se démultipliant avec le nombre de polluants examinés.

Ce schéma permet de saisir visuellement l'extrême complexité des mécanismes potentiellement à l'œuvre (Casals Canas C Ann, Rev Physiol, 2011, cité par le Pr Bouchard) :



Il n'en reste pas moins que l'on mesure plus précisément aujourd'hui le risque qu'il y aurait à accorder trop de confiance à un dispositif ou chaque substance n'est analysée qu'individuellement.

Pour traiter cette question, on peut envisager **trois grands types de modèles** :

- **L'addition des réponses.** Dans ce modèle toxicologique, l'effet du mélange est la somme des effets de chaque composé à la dose considérée. Ainsi, un mélange de composés en dessous de la dose sans effet observé est lui-même sans effet. L'approche toxicologique classique suppose que ce modèle s'applique lorsque les substances ont des voies d'action différentes.

- **L'addition des concentrations.** Dans ce second cas, l'effet du mélange est l'effet d'un des composés à la concentration correspondant à la somme des concentrations des produits présents dans le mélange. De sorte que, un tel mélange peut avoir un effet alors que tous ses composés se trouvent à une concentration inférieure à la dose sans effet observé. Ce modèle s'appliquerait aux mélanges composés de produits ayant les mêmes voies d'action. Ce mécanisme a, par exemple, été constaté sur des phtalates, 5 phtalates actifs à une dose de 20 ayant le même effet qu'un seul à une dose de 100¹.

¹ Cité par Rémy Slama, cf. Howdeshell, *Toxicol Sci.* 2008.

- Le troisième type de modèle est la potentialisation des produits les uns par les autres, **l'effet synergique**.

A cet égard, plusieurs études récentes conduites en laboratoires *in vivo* ou *in vitro* (Andreas Kortenkamp, Jacques Auger, Ulla Hans) montrent que l'administration de plusieurs produits à des rongeurs à des doses sans effets, individuellement, provoque un effet très marqué. L'étude d'Ulla Hans montrait ainsi que la combinaison de trois produits en dessous de leur limite sans effet pouvait conduire chez des rates gestantes à une progéniture qui, pour les mâles, souffrent à 60 % de malformations génitales du type de l'hypospadias.

Le Pr Pierre Jouannet avait, lors de son audition, présenté une étude¹ dans laquelle l'exposition simultanée à la génistéine et à la vinclozoline durant la grossesse conduisait à une division par deux de la production spermatique chez le rat, alors que l'exposition à chacun des deux produits séparément ne produisait aucun effet notable.

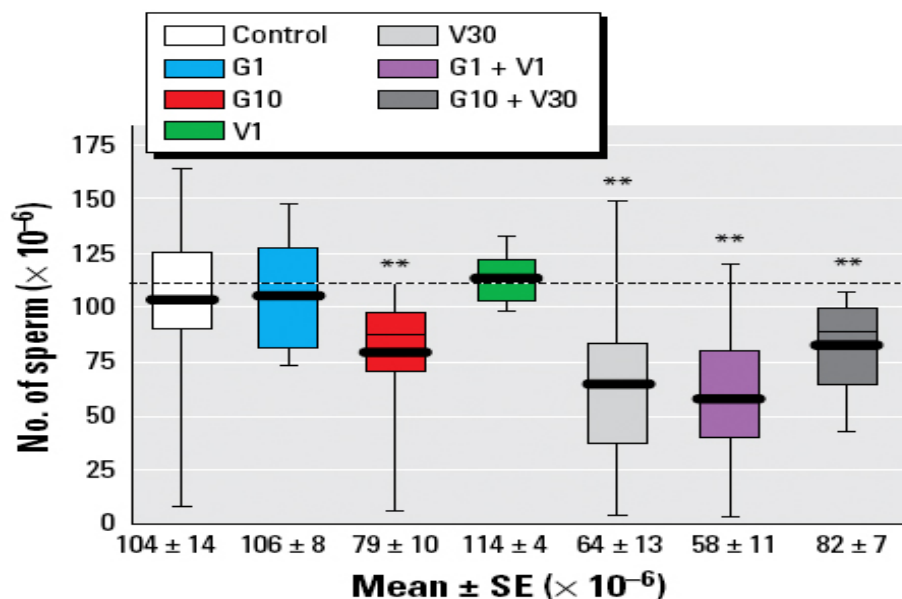


Figure 2. Box plot displaying 10th, 25th, 50th, 75th, and 90th percentile values and the mean value (thick line) of epididymal (cauda) sperm number in rats on PND80. The most pronounced differences in sperm count compared with controls were in the V30 and G1 + V1 groups.

***p* < 0.05 compared with controls.

L'existence d'un effet de potentialisation des différents produits entre eux pose de très importantes difficultés.

¹ Eustache et al. *Env Health Perspect*, 2009.

La première est sans doute de **connaître l'exposition réelle de la population**. Elle nécessite de mettre en place des programmes nationaux de bio-monitoring, c'est-à-dire d'analyse des produits chimiques présents dans les urines ou le sang d'échantillons de la population pour estimer l'exposition effective de celle-ci à ces produits. Cet exercice est très complexe puisqu'il a conduit aux États-Unis à trouver plus de 200 produits différents dans le sang.

Dans une étude de 2011 de l'Ineris et de l'I.N.V.S. visant à préparer la cohorte ELFE (étude longitudinale française depuis l'enfance) et qui va englober 20 000 nouveaux nés en 2011 jusqu'à leur 18 ans, les chercheurs voulaient mesurer le taux d'imprégnation des mères par certains polluants. Or, ils ont mis en évidence des concentrations plus importantes en Bisphénol A et en phtalates pour les accouchements les plus médicalisés (césarienne, forceps) par rapport aux accouchements naturels par voie basse, moins médicalisés. Les taux de BPA étaient de 3,3 µg/l contre 2,2 µg/l pour le BPA¹ et de 22,9 µg/l contre 10,2 µg/l pour les phtalates. Ces concentrations s'expliquent par les poches plastiques et les cathéters posés lors de ces accouchements et font apparaître **l'exposition des femmes enceintes et des prématurés et nourrissons dans certaines circonstances du fait de leur hospitalisation.**

La détection est par ailleurs indépendante de l'effet des substances elles-mêmes. Le seuil de détection n'est pas nécessairement un seuil de toxicité. La présence d'une substance n'est pas synonyme de « contamination » et d'effet négatif, tout du moins dans l'état de la science. Elle peut en revanche démontrer que cette substance fait partie intégrante de notre environnement et que nous y sommes exposés sans même que nous en soyons conscients.

Ensuite se pose la question de **déterminer des combinaisons toxiques**. Quelles sont-elles ? La toxicité provient-elle de la seule combinaison de produits chimiques ou est-elle déclenchée par d'autres facteurs extérieurs physiques (champ magnétique...) ou propres à l'individu (prédisposition génétique, stress...).

Reste que, en matière de perturbation endocrinienne, compte tenu des connaissances scientifiques, ignorer la possible combinaison des effets de différents produits, les synergies et potentialisation peut conduire à une sous-évaluation du risque.

d) Effets transgénérationnels

Beaucoup s'interrogent aujourd'hui sur la transmission des effets des perturbateurs endocriniens notamment par des voies épigénétiques.

L'un des produits pour lequel cet effet a été le plus étudié aussi bien chez l'animal que chez l'homme, avec une forte concordance entre les deux, est le Distilbène.

¹ La DJA du BPA est de 50 µg/kg.

Dans un article publié en avril 2011, le Pr Charles Sultan et Nicolas Kalfa du CHRU Montpellier, ont montré que les petits-enfants, c'est-à-dire la 3^e génération des femmes distilbène, ont 40 à 50 fois plus de chance de souffrir d'hypospadias. Soit une incidence de 0,2 % à 8,2 % pour les petits-enfants des « femmes Distilbène ».

Sur l'animal, les travaux effectués en laboratoire sur les souris corroborent les constatations cliniques faites sur l'homme et ce, dans des proportions similaires. **La plus grande susceptibilité de développer un cancer se transmet d'une génération à l'autre** sans pour autant qu'on en connaisse les mécanismes. Sont-ils liés à l'exposition *in utero* des futures cellules germinales ? Cela devrait alors conduire à une extinction du phénomène. Ou ces prédispositions peuvent-elles se transmettre au-delà par des modifications génétiques stables ?

Ce travail scientifique a pesé dans une **décision de justice récente** prise par la Cour d'appel de Versailles qui a reconnu **la responsabilité d'un des deux fabricants français du Distilbène** dans la naissance prématurée et les importantes malformations **d'un enfant dont la grand-mère avait pris du DES**. L'indemnité s'est élevée à 2 millions d'euros¹.

Des phénomènes transgénérationnels ont également été répertoriés chez les rongeurs pour d'autres substances. Rémy Slama avait ainsi cité à votre rapporteur une étude montrant l'impact négatif sur le nombre de spermatozoïdes sur quatre générations à la suite d'une exposition à la vinclozoline des seules femelles gestantes de la génération d'origine².

e) Maladies d'induction fœtale

Du fait de leurs mécanismes d'action et de leurs effets différés dans le temps, les perturbateurs endocriniens mettent en lumière un groupe de pathologies très particulier : les maladies d'induction fœtale.

Ces phénomènes par lesquels les parents vont induire des malformations ou des maladies chez leurs enfants et petits-enfants sont bien **connus pour l'alcool, le tabac ou les drogues**. Ils sont aussi beaucoup mieux compris et mesurés depuis que l'idée que le placenta fût une barrière infranchissable a été abandonnée. La population en a pris conscience assez récemment grâce à la communication publique sur le sujet. Des pictogrammes ont été mis en place sur les bouteilles contenant de l'alcool et des photographies et des textes explicites sont présents sur les emballages du tabac.

Beaucoup de perturbateurs endocriniens paraissent avoir un impact de ce type. D'une part, l'ensemble des données recueillies, compte tenu des mécanismes endocriniens, tendent à montrer **une hypersensibilité de la**

¹ Arrêt du 9 juin 2011.

² Anway, *Science*, 2005.

période périnatale. D'autre part, plusieurs maladies ou malformations du sujet jeune ne paraissent pas pouvoir s'expliquer par sa seule exposition, mettant en lumière **l'hypothèse d'une exposition *in utero*.**

Avec les perturbateurs endocriniens, cette notion d'induction fœtale est toutefois susceptible de prendre une ampleur nouvelle. En effet, leur ubiquité, l'exposition de toute la population et le caractère à la fois involontaire et inévitable de l'imprégnation à ces produits sont susceptibles de poser un problème très complexe aux pouvoirs publics, surtout si certains de ces produits peuvent avoir un impact sur plusieurs générations.

*

Les données scientifiques collectées ces quarante dernières années montrant l'effet délétère de certaines substances chimiques ont conduit à la création d'un nouveau concept scientifique fondé sur la description d'un mécanisme d'action : les perturbateurs endocriniens.

Ces résultats ont d'ores et déjà conduit à l'interdiction de nombreuses substances à usage agricole, alimentaire ou industriel ou de certains usages pour protéger des publics cibles.

Aujourd'hui l'interrogation des scientifiques et du public s'est élargie à de nouvelles substances en se fondant sur un nombre croissant de publications.

Les décideurs publics doivent apporter une réponse. Il convient de définir quelle action entreprendre pour gérer ce risque nouveau.

IV. LE TEMPS DE L'ACTION : SAVOIR, PRÉVENIR, INTERDIRE

Pour votre rapporteur, **les données disponibles** mettant en évidence les dangers et les risques pour l'environnement et la santé de certains perturbateurs endocriniens sont aujourd'hui **suffisamment nombreuses et précises pour agir**. Nous sommes clairement dans le temps de l'action.

Cela ne signifie pas, pour autant, s'inscrire dans une alternative simpliste sous forme de tout ou rien, ou estimer que rien n'a encore été fait.

Au contraire, la difficulté du sujet est dans sa complexité et sa pluralité. Toute proposition doit aussi s'insérer dans les initiatives déjà prises au niveau national et européen.

Une stratégie d'action pourrait s'appuyer sur trois piliers : savoir, prévenir et interdire.

A. SAVOIR

Le premier pilier d'une action publique sur ce sujet complexe où nous ne disposons pas de toutes les connaissances souhaitables est le savoir dans une dimension de recherche fondamentale, d'une part, et de recherche appliquée, d'autre part, pour l'intégrer à la législation en vigueur et disposer de tests reconnus.

1. Structurer l'effort de recherche

Tous les scientifiques en sont conscients, les perturbateurs endocriniens représentent un véritable défi pour la connaissance. Ils posent de nombreuses questions fondamentales et nécessitent la mobilisation de moyens humains et financiers.

a) Les thématiques de recherche

Il n'est pas ici question de proposer un programme complet qui dépasserait le cadre de ce rapport mais de donner **un aperçu de l'ampleur du champ de recherche qui est aujourd'hui ouvert**.

« *L'apparition de la problématique des perturbateurs endocriniens consacre le retour à une vision intégrative du vivant, c'est-à-dire la prise en compte de la complexité physiologique et environnementale* », selon les mots de Robert Barouki, Bernard Jegou et Alfred Spira.

Notamment, il s'agit de prendre pleinement en compte **la multiplicité et l'interaction des expositions alors même que les perturbateurs endocriniens semblent donner corps à la possibilité d'effets à très faible dose ou liés à la synergie de plusieurs substances en deçà de leur dose d'action attendue** (*something from nothing*, Kortenkamp).

Cette démarche en termes d'exposition devra se conjuguer avec une connaissance génétique affinée pour contribuer à la compréhension des grandes variations interindividuelles de sensibilité.

D'importants travaux devront être menés pour être capable de prendre en compte ces différentes expositions dans la durée avec **l'idée de mettre en place une carte d'identité d'exposition, c'est-à-dire un suivi de la naissance à l'âge adulte.**

Dans ce domaine, la science et la réglementation ne sont pas totalement dépourvues. **La notion d'additivité, a déjà été retenue pour la dioxine et les produits similaires. Il pourrait en être de même pour les perturbateurs endocriniens, au moins pour ceux agissant dans le même domaine.**

En termes d'exposition synergique, les mêmes auteurs évoquent une **piste prometteuse : celle des voies de toxicité plutôt que des produits.** En effet, la prise en compte de l'ensemble des molécules individuellement et ensuite en mélange ressemble plus au rocher de Sisyphe ou au tonneau des Danaïdes qu'à un projet réaliste tant le nombre des possibilités est important.

C'est pourquoi **l'Académie des sciences américaine a proposé de réduire l'étude à une vingtaine de voies de toxicité dans le programme de recherche Tox 21.**

En matière de cancer, l'I.N.S.E.R.M., dans son expertise collective *Cancer et environnement* de 2008, conclut par une série de propositions qui ouvrent des pistes encore actuelles aujourd'hui :

1- Réaliser, renforcer et améliorer les actions et les moyens liés au Plan national santé-environnement et ses déclinaisons régionales, notamment : renforcer les capacités d'évaluation des risques sanitaires des substances chimiques dangereuses, former des jeunes chercheurs.

2- **Développer des démarches toxicologiques nouvelles** adaptées à la situation de l'exposition aux mélanges de composés à l'état de trace. « *Ceci devrait ressembler à une stratégie d'éco-toxico-pharmacologie adaptée capable de décrire les mécanismes d'action, les passages transbarrières ou encore les interactions cellulaires* ».

3- Favoriser les **études épidémiologiques.** « *Les recherches de causalité et les études rétrospectives sont très difficiles. Il faut donc aider les équipes de recherche en épidémiologie dans le domaine santé-environnement à structurer ou innover pour promouvoir des méthodes adaptées à l'étude des relations entre l'exposition aux mélanges de micropolluants et les cancers* ».

4- **Mesurer les expositions** : Renforcer le développement d'outils et de méthodes analytiques adaptées à **la mesure des faibles traces** dans les matrices environnementales et biologiques, favoriser les programmes d'étude destinés à acquérir un maximum de données sur la présence et les

concentrations en polluants indésirables dans l'environnement et l'alimentation de classes de consommateurs types.

6- **Créer une échantillothèque environnementale permettant des études rétrospectives.** A l'image de ce qui est réalisé dans d'autres pays européens, réaliser sur la base d'une stratégie d'échantillonnage, une collecte périodique et un stockage d'échantillons des principaux compartiments environnementaux.

7- Favoriser l'accès des chercheurs aux bases de données sur la pollution de l'environnement.

8- Poursuivre les efforts sur les programmes d'autorisations de mise sur le marché de molécules nouvelles et participer activement aux commissions et groupes de travail européens portant sur ce thème.

b) Au niveau français

(1) Le plan d'action du ministère de la santé

Le Ministère de la Santé a décidé, **en 2009**, de mettre en place un plan d'action visant à améliorer les connaissances scientifiques sur ce sujet et à analyser les facteurs de risque de ces substances pour les groupes sensibles (femmes enceintes, enfants en bas âge) lorsqu'elles se retrouvent dans des produits grand public.

Les substances retenues sont celles classées par la Commission Européenne en catégorie 3, à savoir des substances préoccupantes pour la fertilité ou le développement dont les résultats d'études fournissent suffisamment d'éléments pour entraîner une forte suspicion, ceux-ci restant insuffisants pour un classement en catégorie 2.

L'I.N.S.E.R.M. a été chargé d'une expertise collective analysant les effets sur la reproduction de 6 familles de produits sélectionnés (les bisphénols, les phtalates, les parabènes, les pyréthrinés, les polybromés, les perfluorés) (cf. supra).

L'AFSSAPS a été saisie de son côté d'une étude sur l'évaluation de l'exposition et des risques des parabènes.

L'AFSSET¹ a également sélectionné, en décembre 2009, 12 substances présentant une utilisation grand public à partir de la liste I.N.S.E.R.M. et a lancé une étude de filière pour connaître l'ensemble des usages potentiels de ces substances. Les conclusions ont été rendues en mars 2010.

Elle devrait faire ensuite une évaluation de l'exposition et des risques (le rapport devrait être remis en 2012) et une étude des substitutions existantes.

¹ *L'AFSSET ET L'AFSSA ont fusionné au 1er juillet 2010 pour devenir l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).*

De son côté, l'**Institut national de veille sanitaire** (Invs) a été chargé de faire la synthèse de l'évolution de la fertilité de 1992 à 2007 en France en tenant compte des disparités régionales. Le bilan sur la fréquence des malformations congénitales (cryptorchidie et hypospadias) a été actualisé. L'Invs a en outre fourni des données sur l'incidence des cancers du testicule pour les années 1998-2007 (cf. supra). Par ailleurs, un observatoire de la fertilité en France a été mis en place et est géré par l'Invs.

L'**Institut national de prévention et d'éducation pour la santé** (INPES) a également été saisi afin :

- **d'élaborer un logo pour l'information des femmes enceintes ou en âge de procréer vis-à-vis des substances reprotoxiques ou à effet perturbateur endocrinien** contenues dans les produits grand public ;
- de développer un plan de communication destiné à faire connaître ce logo ;
- de faire connaître le logo auprès des femmes enceintes ou en âge de procréer ainsi que leur entourage.

Depuis sa création, c'est l'ANSES, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, qui a repris les chantiers ouverts sous l'égide de l'AFSSET.

Aujourd'hui, l'ANSES a pour mission de hiérarchiser les substances à étudier en priorité, d'identifier les produits contenant ces substances et quantifier les expositions de la population générale, de procéder à une évaluation du risque sanitaire, d'envisager des pistes de substitution et de développer des travaux de sciences sociales pour mieux gérer les incertitudes et les risques vis-à-vis du public.

Ce chantier considérable va être traité sur plusieurs années. L'identification des substances et leur hiérarchisation se dérouleront en trois étapes. Une première série de 12 substances à laquelle s'ajoutera le BPA devrait faire l'objet d'un rapport fin 2011. 20 substances supplémentaires seront évaluées d'ici à la fin 2012 et une publication sur les autres substances est envisagée pour mi 2013.

(2) Le programme de recherche du ministère de l'environnement

A la suite des recommandations, en décembre 2003, du Comité de la prévention et de la précaution (CPP), le ministère en charge de l'environnement et du développement durable a créé, **en 2005, le programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE)**.

Ce programme a pour objectif de soutenir des recherches fondamentales et appliquées en appui aux praticiens de l'action publique sur les questions de perturbation endocrinienne.

Quatre thématiques ont été retenues :

- les mécanismes d'action, les relations structure-activité, les mélanges de perturbateurs endocriniens ;
- la mesure des expositions, l'épidémiologie, l'écotoxicologie, la surveillance et l'évaluation des risques pour les milieux et les organismes,
- les outils de la réglementation : criblage d'activité, développement de tests...
- la sociologie de l'action publique.

Deux appels à propositions de recherche ont été lancés en 2005 et 2008 finançant 22 projets de recherche (8 en 2005 et 15 en 2008) pour un montant de **3 millions d'euros**. **Un troisième appel à propositions de recherche afin d'approfondir les thèmes déjà étudiés a été lancé fin 2010.**

Dans ce dernier appel d'offre, les thèmes de recherches prioritaires ont été définis comme suit :

- **La caractérisation de l'exposition** aux perturbateurs endocriniens, notamment, le développement d'outils et de stratégie de biosurveillance, la caractérisation du devenir des substances d'intérêt, l'analyse qualitative et quantitative des contributions relatives des différentes voies possibles d'exposition de l'homme et les inégalités d'exposition ;

- Le développement d'outils et de stratégies permettant d'améliorer la caractérisation des dangers et des risques liés aux perturbateurs endocriniens, notamment **le développement de tests biologiques** permettant de caractériser le potentiel de perturbation de molécules et de mélanges compte tenu de cibles multiples ;

- **Les phénomènes de cocktail** de substances et de leurs métabolites ou produits de dégradation ;

- L'identification des **facteurs de modulation de la réponse aux perturbateurs endocriniens** ;

- L'analyse du **risque sanitaire ou des coûts induits** ;

- La prise en charge du problème des perturbateurs endocriniens dans **les politiques publiques**.

(3) L'ANR

L'Agence nationale de la recherche participe au financement de la recherche sur le sujet bien qu'elle **n'ait pas mis en place un appel à projet spécifique consacré aux perturbateurs endocriniens et à l'ensemble de leurs implications**.

L'appel à projet qui prend le plus en compte cette problématique est **le programme *Contaminants, écosystèmes et santé* (CES)**. **Deux appels ont été lancés en 2008 et 2010**. Ce programme a deux objectifs principaux :

- **mieux caractériser les contaminants** (physiques, chimiques et biologiques) et les pathogènes et approfondir la connaissance sur **leur dynamique dans les écosystèmes** et sur leur effet sur la santé humaine, animale et végétale ainsi que les risques sur les populations,
- développer des recherches méthodologiques et prénormatives contribuant à **la mise au point de méthodes innovantes pour la détection des contaminants** et des pathogènes dans l'environnement, la mesure des expositions et des risques, le développement de solutions pour réduire les expositions et la décontamination ou la bioremédiation des écosystèmes.

Il a conduit au financement de plusieurs projets de recherche relatifs aux perturbateurs endocriniens :

- En 2008 :

- La pollution des sols et des eaux par la chlordécone aux Antilles et ses conséquences sur les cultures (800 000 €),
- Les modèles de criblage des perturbateurs endocriniens (550 000 €),
- Les mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens sur le contrôle neuronal de la reproduction (650 000 €),
- Les effets des mélanges, notamment de pesticides sur les cellules humaines (350 000 €),
- Impacts sanitaires et environnementaux des polluants organiques persistants aux Iles Kerguelen (300 000 €) ;

- En 2010 :

- Le développement d'outils d'études des interactions entre les récepteurs nucléaires et les perturbateurs endocriniens (350 000 €),
- Les effets du BPA sur le développement de la barrière intestinale et la programmation métabolique du foie et du tissu adipeux et leurs conséquences à long terme pour l'adulte (750 000 €),
- L'impact de l'exposition chronique aux pesticides sur la reproduction, le développement et le fonctionnement du système nerveux central d'un modèle mammifère (350 000 €),
- Contaminants émergents perfluorés : contribution à l'évaluation de l'exposition de l'homme et de sa descendance, à l'étude de leur métabolisme et à la caractérisation de leur impact toxicologique (400 000 €),

- Résidus pharmaceutiques et écotoxicologie en milieu marin (550 000 €),
- Mécanismes d'accumulation, d'élimination et de perturbation des systèmes nerveux et endocriniens induits par l'exposition de *Macrobrachium rosenbergii* à la chlordécone dans les Antilles françaises (290 000 €),
- Contamination des prédateurs supérieurs polaires - oiseaux marins (500 000 €).

(4) La cohorte ELFE

ELFE ou Étude longitudinale française depuis l'enfance est la **première étude en France consacrée au suivi de 20 000 enfants, de la naissance à l'âge adulte**. Elle aborde les multiples aspects de la vie de l'enfant sous l'angle des sciences sociales, de la santé et de la santé-environnement. **Lancée auprès de 500 familles pilotes en 2007, elle sera généralisée en France métropolitaine en 2011**. Soutenue par les ministères en charge de la Recherche, de la Santé, et de l'Écologie, ainsi que par un ensemble d'organismes de recherche et d'autres institutions, l'étude ELFE mobilise plus de **60 équipes de recherche, soit 400 chercheurs**, avec plus de 90 sujets spécifiques. Ce projet fait partie des **priorités du Gouvernement à travers le grand emprunt et le programme investissements d'avenir** qui a été doté de 200 millions d'euros pour les cohortes.

Son lancement vient corriger le retard accumulé par notre pays en la matière depuis les années 1950. ELFE est la fusion, en 2005, de deux projets. Le premier était à l'initiative du démographe Henri Leridon, directeur de recherche émérite à l'Ined (Institut national d'études démographiques) et ancien professeur associé au Collège de France, qui avait proposé une approche pluridisciplinaire, permettant d'analyser divers aspects de la vie de l'enfant. Parallèlement, l'Invs s'était vu chargé de mener une étude sur l'environnement et la santé de l'enfant dans le cadre du Plan national santé environnement élaboré en 2004 sous l'autorité des ministres de la Recherche, de la Santé, de l'Écologie et du Travail.

Destinée à faire le point sur les conséquences sanitaires de l'exposition des enfants à certaines pollutions, ELFE a des objectifs qui dépassent très largement la seule problématique des perturbateurs endocriniens. La problématique Santé et environnement est néanmoins son 3^e thème prioritaire. **La cohorte permettra de mesurer la contamination individuelle des enfants à différents produits et d'observer la survenue éventuelle de troubles**. L'estimation de l'exposition reposera sur des prélèvements biologiques au moment de la naissance chez la mère et le nouveau-né, puis chez l'enfant à d'autres périodes clés de son développement.

c) Au niveau européen

D'importants moyens financiers sont mobilisés pour traiter la question des perturbateurs endocriniens dans le cadre des programmes cadres de recherche.

12 millions d'euros y ont été consacrés dans le cadre du 4^e PCRD (1994-1998). Le 5^e PCRD se situant au moment de la formulation de la stratégie européenne en la matière a accru encore l'effort financier à travers deux thématiques principales : le programme « *Quality of life* » financé à hauteur de 43 millions d'euros pour 20 projets, et le programme Énergie, environnement et développement durable (16 millions d'euros, 8 projets).

Le 6^e programme cadre (2002-2006) a spécifiquement pris en compte cette question à travers sa priorité 5 relative à l'environnement et aux risques pour la santé et aux méthodes de contrôle. 7 projets sont financés.

Enfin dans le cadre du 7^e programme, ce sont 13 projets qui ont été retenus.

d) D'importants moyens mais une vision stratégique insuffisante ?

Les perturbateurs endocriniens ne paraissent pas être le parent pauvre de la recherche française ou européenne car des moyens financiers significatifs leur sont consacrés.

Pour autant, comme souvent en la matière, on assiste à une certaine dispersion des moyens à travers plusieurs guichets qui ne facilitent pas la tâche des scientifiques à la recherche de fonds et les handicapent dans la poursuite de leurs travaux.

Mais au-delà de ce phénomène, votre rapporteur s'interroge à la fois sur le bon niveau de coordination de la recherche en la matière et sur le moyen d'avoir en France une vision stratégique à ce sujet.

En termes de coordination, il serait certainement souhaitable qu'un chef de fil national soit clairement désigné pour orienter la recherche et l'animer. Est-ce le rôle de l'ANR ? ou plutôt d'une Alliance des grands instituts ?

Au niveau international, certains chercheurs souhaiteraient la création d'un GIEC des perturbateurs endocriniens afin d'élaborer une synthèse des connaissances et de donner des avis aux gouvernements. Cette idée ambitieuse ne semble pas recueillir un important écho aujourd'hui.

Au niveau français, votre rapporteur souhaiterait que les ministères compétents puissent se concerter pour **définir une stratégie gouvernementale et permettre à notre pays d'être en bonne position sur ce sujet émergent**. Si la santé publique, l'environnement et la recherche sont le plus souvent abordés, il ne faut pas négliger **la dimension de compétitivité économique pour les secteurs industriels concernés**. Autoriser ou interdire telle ou telle substance, favoriser certains matériaux de substitution ou

technologies d'épuration des eaux sont autant de points potentiellement essentiels pour nos entreprises et notre tissu économique. Il en est de même des recherches sur le système endocrinien, le cancer ou la reproduction qui sont porteuses à la fois de certitudes sur l'effet de la perturbation endocrinienne mais aussi vraisemblablement de stratégies thérapeutiques et de nouveaux remèdes. L'industrie devrait donc y être associée.

Une stratégie plus claire devrait aussi permettre de **mettre l'accent sur une question récurrente : l'absence de tests internationaux permettant véritablement d'identifier les perturbateurs endocriniens**. Ce point relève, pour l'essentiel, de la compétence de l'Union Européenne

2. L'intégration des perturbateurs endocriniens à la législation européenne

a) La stratégie communautaire de 1999

L'Union Européenne a pris assez tôt la mesure des enjeux présentés par les perturbateurs endocriniens puisqu'elle a initié une stratégie communautaire dès le 17 décembre 1999. La Commission y prenait acte de **l'inadaptation des outils réglementaires pour protéger les citoyens des effets potentiellement néfastes des perturbateurs endocriniens. De même, elle soulignait que beaucoup de recherches restaient à faire et qu'il n'existait pas encore de méthodes d'essai validées** pour établir si une substance constituait ou non un perturbateur endocrinien.

Elle présentait alors une série de mesures de court (1 à 2 ans), moyen (2 à 4 ans) et long terme (plus de 4 ans).

Loin de l'image d'inertie que l'on peut parfois avoir de l'administration européenne, cette stratégie a été **assez remarquablement mise en application**, même si tous les résultats ne sont pas au rendez-vous.

Notamment, la Commission a publié, dès l'année 2000, une liste de 553 substances et 9 hormones artificielles qui doivent être prioritairement évaluées. Elle s'est engagée dans la qualification de tests avec l'OCDE, mais sans succès à ce jour (cf. infra). Elle a surtout intégré la notion de perturbation endocrinienne dans l'ensemble de la législation européenne pertinente : produits phytopharmaceutiques, produits chimiques, eau...

b) 2001, la classification des substances CMR

Par la directive 67/548/CEE, l'Union Européenne a établi une classification des substances chimiques dangereuses notamment pour la reproduction.

Elle comporte trois catégories en fonction du niveau de connaissance des effets sanitaires :

- Catégorie 1 : substances dont les effets sur la reproduction sont avérés ;
- Catégorie 2 : substances dont les effets sont prouvés chez l'animal ;
- Catégorie 3 : substances pour lesquelles les études présentent des défauts qui rendent les conclusions moins convaincantes.

Les substances de catégorie 1 et 2 doivent être spécifiquement étiquetées et sont interdites au grand public.

En France, la même année, par le décret 2001-97 modifiant le code du travail, ont été étendues les prescriptions relatives à la prévention des risques liés aux agents cancérigènes ou reprotoxiques. Lorsque les employés sont amenés à être exposés à des substances de catégorie 1 ou 2, l'employeur a l'obligation d'évaluer les risques, de substituer la substance dangereuse par une autre lorsque c'est techniquement possible, de mettre en place des mesures de protection propres au poste de travail (confinement...), de limiter le nombre des travailleurs exposés et de prendre des mesures spécifiques de détection précoce, d'hygiène, d'urgence, de balisage de zones, d'étiquetage, de formation et de suivi médical.

Les femmes enceintes et allaitantes ne doivent être ni affectées ni maintenues à un poste les exposants à des substances de catégorie 1 ou 2.

c) Une législation européenne renouvelée et protectrice

(1) La réglementation des pesticides

Les pesticides ont fait l'objet d'un « paquet » réglementaire à l'automne 2009. Le règlement CE n°1107/2009 vient remplacer la directive 91/414/CEE. Il est applicable depuis le 14 juin 2011.

Concernant les perturbateurs endocriniens, il fixe **un dispositif transitoire, la Commission devant proposer une définition fondée sur des critères scientifiques d'ici au 14 décembre 2013. Pour ce faire, la DG environnement a confié un rapport au Pr Kortenkamp qui devrait être rendu en septembre 2011.**

D'ici à 2013, le principe est qu'une substance phytosanitaire ne peut pas être approuvée si elle est considérée comme ayant des effets perturbateurs endocriniens, à moins que l'exposition de l'homme à cette substance ne soit négligeable.

Dans le cadre de la période transitoire, tous les produits cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) classés en catégorie 2 sont considérés comme ayant un effet de perturbation endocrinienne.

Les enjeux sont évidemment très importants pour l'industrie comme pour la santé et l'agriculture. En effet, **depuis le début des années 1990, les nouvelles réglementations ont conduit au retrait de 74 % des substances**

actives existantes à l'époque. Depuis lors, 81 nouvelles avaient été mises sur le marché mais ne représentant que 25 % de l'ensemble (247 existantes). Si l'industrie a accueilli favorablement les mesures de simplification, d'harmonisation et d'unification du marché européen, elle s'est inquiétée de l'instauration de critères d'exclusion et de substitution fondés sur le danger et non sur l'évaluation des risques en matière de perturbateurs endocriniens.

Il est vrai que la réglementation pose plusieurs questions sensibles :

- la définition de l'exposition négligeable et du niveau de résidu correspondant qui est particulièrement problématique compte tenu des nombreuses études mettant en évidence une action de perturbation endocrinienne largement indépendante de la dose,

- Comment cette recherche mécanistique doit-elle être reliée à une exposition humaine réaliste ?

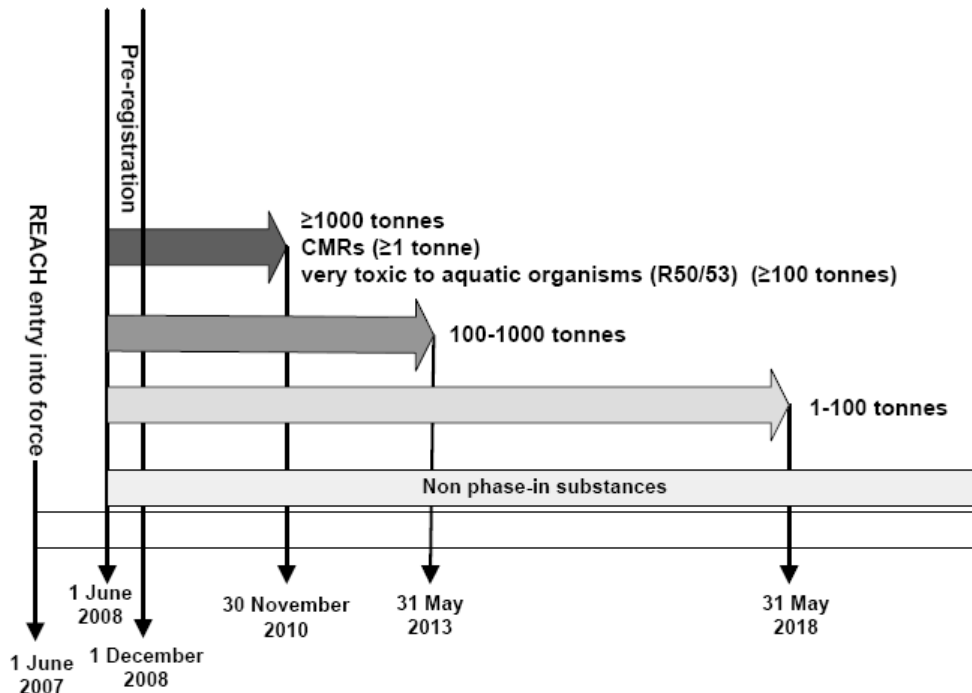
- Quelle sera la méthode d'essai validée permettant de qualifier un produit de perturbateur endocrinien ou non ?

(2) REACH

Il n'est pas ici question pour votre rapporteur de faire une présentation complète du cadre réglementaire européen en matière de produits chimiques, il est néanmoins essentiel de prendre la mesure de ce dispositif novateur et extrêmement ambitieux.

Reach, pour *Registration, evaluation and autorisation of chemicals*, est le nouveau cadre de réglementation des substances chimiques en Europe. Il a été proposé par la Commission en octobre 2003. Il est entré **en application le 1^{er} juin 2007**.

Il contraint les entreprises produisant ou important plus d'une tonne de produits chimiques par an en Europe à s'enregistrer et à référencer les produits dont elles doivent démontrer l'innocuité. Cette réglementation vise donc à éviter que des produits chimiques soient commercialisés sans que leurs dangers éventuels aient été évalués. Les données recueillies sont mises à la disposition des autorités et du public. L'enregistrement des substances est progressif en fonction de leur l'importance.



Un système d'autorisation et de restriction particulier est mis en place pour les substances considérées comme « *hautement préoccupantes* » (*very high concern* – VHC).

Il s'agit selon l'article 57 des substances **cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR)** de catégorie 1 et 2 mais aussi de celles qui sont persistantes, sujettes à bioaccumulation et de toutes celles qui ont des propriétés de perturbation endocrinienne et pour lesquelles on dispose de preuves scientifiques de probables effets graves sur la santé humaine ou l'environnement.

De fait, les **perturbateurs endocriniens sont donc largement couverts par la législation REACH** qui conduit à leur exclusion soit du fait de leur caractère CMR, soit de leurs propriétés mécanistiques.

Reste que ces dernières doivent pouvoir être définies de manière précise et détectées par des tests validés, ce qui est l'objet du rapport confié au Pr Kortenkamp par la DG environnement afin de compléter la législation européenne sur ce point.

(3) La directive sur l'eau

La directive cadre sur l'eau de 2000 (directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000) établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau est le cadre législatif général visant à garantir **le bon état de toutes les eaux européennes à l'horizon 2015**.

Au sein du cadre, c'est la directive n° 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 établissant des normes de qualité

environnementale dans le domaine de l'eau qui limite **la concentration de trente-trois substances et de huit autres polluants dans les eaux de surface**. Cette liste comprend onze substances dangereuses prioritaires, qui sont toxiques, persistantes et s'accumulent dans les tissus animaux et végétaux et présentent un risque à long terme, essentiellement des métaux lourds, des pesticides et des hydrocarbures. Les rejets doivent être progressivement supprimés sur vingt ans. Cette liste sera revue en 2011 (article 16).

Votre rapporteur souhaite que cette réglementation prenne en compte le nouvel enjeu des perturbateurs endocriniens.

(4) L'enjeu des tests OCDE

L'un des points centraux est donc l'adoption par l'OCDE de tests validés permettant de détecter les perturbateurs endocriniens.

Ce point est d'autant plus important qu'aujourd'hui plusieurs publications académiques reconnues par leurs pairs ne sont pas prises en compte par les agences et organismes internationaux de réglementation car elles ne respectent pas les critères de qualité définis dans le cadre de l'OCDE.

L'OCDE a lancé une action sur les perturbateurs endocriniens dès 1996 pour élaborer les nouvelles lignes directrices pour les essais et réviser les existantes. Le principal défaut de ces procédures est leur extrême longueur. Jean-Pierre Cravedi indiquait à votre rapporteur que le processus pouvait mettre une vingtaine d'années comprenant la recherche et développement, les étapes de validation et d'examen par les experts et les acceptations réglementaires au niveau de l'OCDE et de l'Union Européenne.

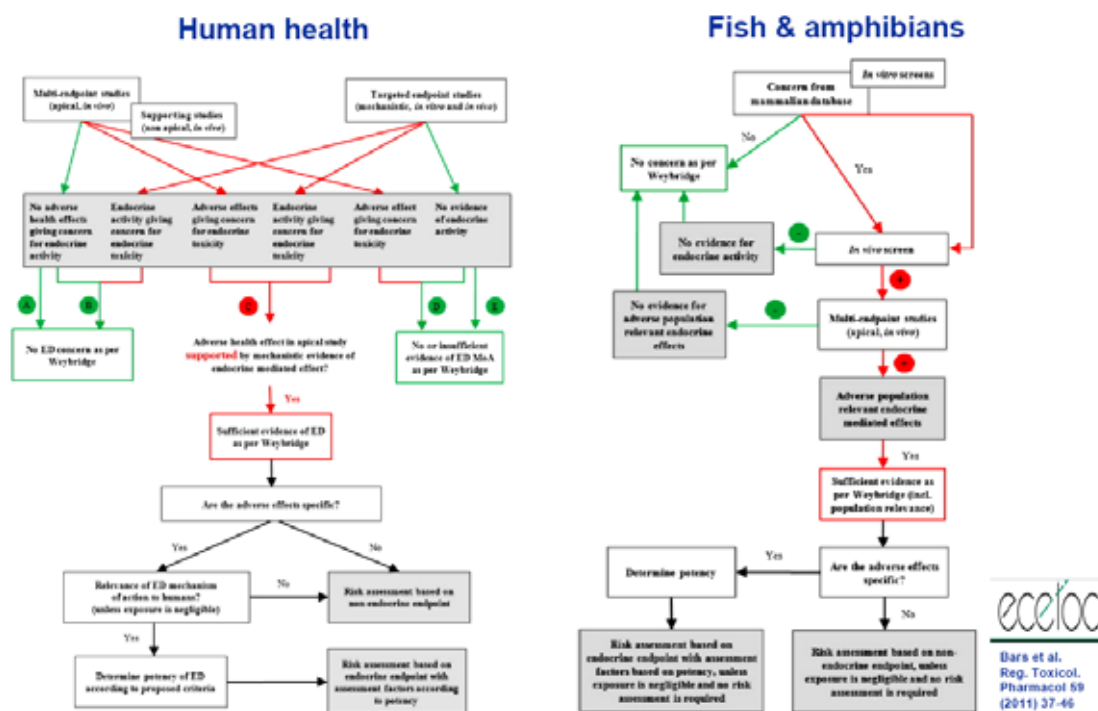
Par exemple, en matière de détection des effets délétères sur la reproduction et le développement, l'OCDE a validé six lignes directrices différentes.

En matière de perturbateurs endocriniens, un dispositif a été soumis en 2002 :

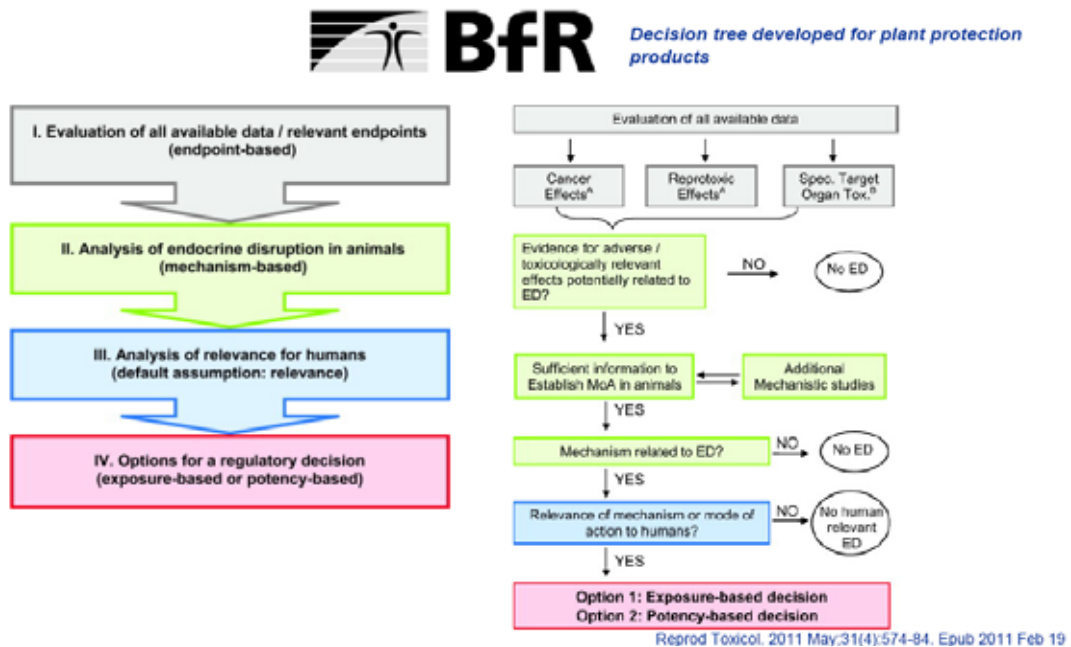
<p>Niveau 1 Classement basé sur l'information existante</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Propriétés physiques et chimiques, e.g., PM, réactivité, volatilité, biodégradabilité, - Exposition humaine et environnementale e.g., volume de production, diffusion, usage - Danger, e.g., données toxicologiques disponibles 	
<p>Niveau 2 Tests <i>in vitro</i> apportant des informations sur les mécanismes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Affinité de liaison à ER, AR, TR, AhR - Activation transcriptionnelle - Activité aromatisation et stéroïdogénèse <i>in vitro</i> - QSAR 	<ul style="list-style-type: none"> - Approches haut débit - Fonction thyroïdienne - Hépatocytes de poisson (VTG) - Autres ...
<p>Niveau 3 Tests <i>in vivo</i> sur les effets ciblés des perturbateurs endocriniens</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Test utéro-trophique (lié aux oestrogènes) - Test de Hershberger (lié aux androgènes) - Régulation hormonale (hors récepteurs) - Autres (e.g. thyroïde) 	<ul style="list-style-type: none"> - Test sur poisson (VTG) (lié aux oestrogènes)
<p>Niveau 4 Tests <i>in vivo</i> sur les effets multiples des perturbateurs endocriniens</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Version améliorée de l'OCDE 407 - tests sur mâle et femelle à la puberté - tests sur mâle adulte 	<ul style="list-style-type: none"> - Examen histopathologique des gonades de poisson - Métamorphose des batraciens
<p>Niveau 5 Etudes <i>in vivo</i> sur les effets adverses liés à des mécanismes endocriniens et autres</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Etude 1-génération (LD415 améliorée)¹ - Etude 2-génération (LD416 améliorée)¹ - Reproduction (LD421 améliorée)¹ - Reproduction 28 j (LD422 améliorée)¹ 	<ul style="list-style-type: none"> - Etude d'un cycle de vie complet ou partiel chez poisson, oiseau, batracien et invertébré (reproduction et développement)

De nombreux points liés aux spécificités des perturbateurs endocriniens restent en discussion : les courbes dose-réponse, l'impact des mélanges qui pose la question de l'adaptation des protocoles standards.

Le processus d'identification d'un perturbateur endocrinien est en effet réellement complexe comme le montre le schéma général ci-dessous pour l'homme ou des animaux :



Un autre arbre de décision présenté à votre rapporteur, relatif aux produits phytopharmaceutiques, permet de mieux comprendre le processus et notamment les enjeux réglementaires et politiques du mode de classement d'une molécule potentiellement dangereuse pour l'homme :



Dans tous les cas, **l'adoption de tests reconnus est un point fondamental. Il permettra de faire évoluer la législation européenne en la matière et de prendre pleinement en compte l'enjeu des perturbateurs endocriniens pour la santé et l'environnement par les agences compétentes.**

A Bruxelles, les interlocuteurs de votre rapporteur étaient en attente du rapport du Pr Kortenkamp à l'automne qui doit permettre à la Commission de **proposer des mesures en la matière d'ici à 2013.**

Votre rapporteur ne peut **qu'encourager la Commission à avancer dans ce domaine et le Gouvernement français à apporter une attention particulière au bon déroulement des étapes de la procédure en cours.**

3. Poursuivre une démarche de moyen et long terme

Les problèmes posés par les perturbateurs endocriniens s'inscrivent donc dans le moyen et le long terme.

a) La nécessité d'un élargissement

Les recherches doivent faire l'objet d'un **double élargissement** concernant les **cibles** et les **produits**.

Aujourd'hui, le sujet des perturbateurs endocriniens reste largement focalisé sur les problèmes de reproduction et certains cancers. Un nombre limité d'études a porté sur les autres aspects.

Votre rapporteur propose donc **d'élargir le spectre d'investigation à l'ensemble du système endocrinien** pour lequel on ne dispose que de peu de données.

On remarque aussi une focalisation sur quelques substances, par exemple le Bisphénol A ou certains phtalates. D'autres sont peu étudiées et référencées rendant difficile toute décision publique à leur sujet.

Dès lors, il conviendrait d'inciter les parties prenantes à **investiguer un nombre plus large de substances pour permettre l'adoption d'une réglementation adaptée.**

b) La nécessité d'un suivi politique et sanitaire

Votre rapporteur est ensuite frappé par la nécessité d'inscrire le suivi public de cette question dans le temps long.

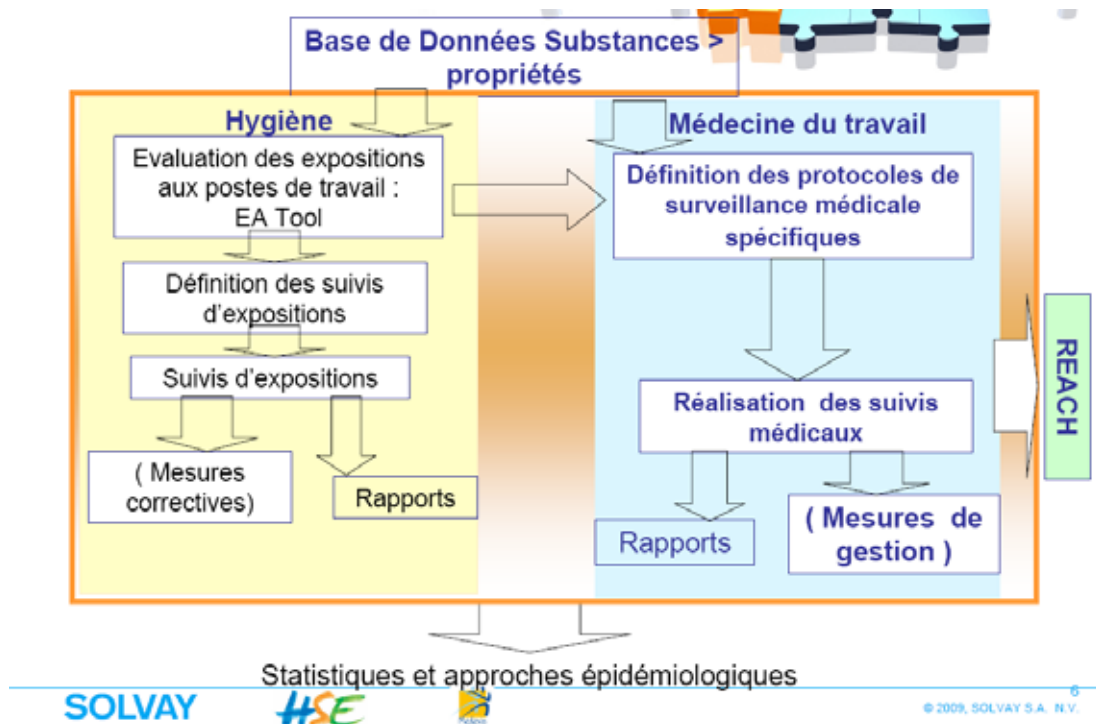
Pour lui, **ce premier rapport de l'OPECST sur les perturbateurs endocriniens est un « rapport d'étape » qui en appellera d'autres**, comme dans le domaine de l'énergie nucléaire où la vigilance du Parlement a été appelée à se manifester à de très nombreuses reprises. Aujourd'hui, toutes les données ne sont pas disponibles. De nombreux travaux d'expertises sont attendus pour les mois ou les années à venir. Dans le futur également la législation nationale et européenne sera amenée à évoluer pour prendre en compte les nouvelles données et évaluations. **Il sera donc nécessaire de rester attentif sur ces sujets et de veiller à l'évolution de cette problématique.**

Au-delà du Parlement, les informations recueillies doivent inciter à s'inscrire dans un suivi sanitaire adapté.

En termes de recherche, la France et des pays étrangers se sont engagés dans le suivi de cohortes de naissance. Par nature, ces travaux donneront des résultats dans de très nombreuses années.

Au-delà plusieurs dispositifs doivent permettre de garder en mémoire des éléments d'exposition des populations afin d'éviter les biais des évaluations rétrospectives qui rendent souvent impossible toute preuve de l'implication d'une substance donnée de nombreuses années plus tard. A cet égard, la mise en place de registres pour l'utilisation de pesticides est la bienvenue.

Dans l'industrie chimique, **le suivi médical des travailleurs est très important. Votre rapporteur voudrait ici citer comme exemple le programme Medixis (Medical exposure information system) développé par l'entreprise Solvay.**



Il vise à intégrer pour chaque personnel les données relatives à la médecine du travail et à l'hygiène industrielle. Le recueil de ces informations permettra une exploitation épidémiologique. Il permettra aussi de constituer un carnet d'exposition de chaque travailleur pour définir un profil d'exposition tout au long de la vie professionnelle et pour garder la trace des expositions d'un individu quelle que soit sa carrière professionnelle ultérieure.

B. PRÉVENIR

En matière de perturbateurs endocriniens, on peut affirmer **qu'il ne sera pas possible** ni rapidement ni à moyen terme **de disposer de certitudes scientifiques absolues**.

Votre rapporteur estime donc qu'il convient de se prononcer dans la limite des **connaissances acquises qui sont suffisantes pour chercher à limiter l'exposition des personnes les plus à risque**.

1. Une exposition généralisée

a) Une imprégnation générale de la population

L'imprégnation de la population à certains produits chimiques est susceptible de poser question.

Aux États-Unis, on retrouverait du Bisphénol A dans les urines de 92,6 % de la population avec des concentrations plus importantes chez les femmes que chez les hommes, les prématurés que les autres enfants (d'un

facteur 8), les faibles revenus que les hauts. On en trouverait également dans le sang, le cordon ombilical et le placenta.

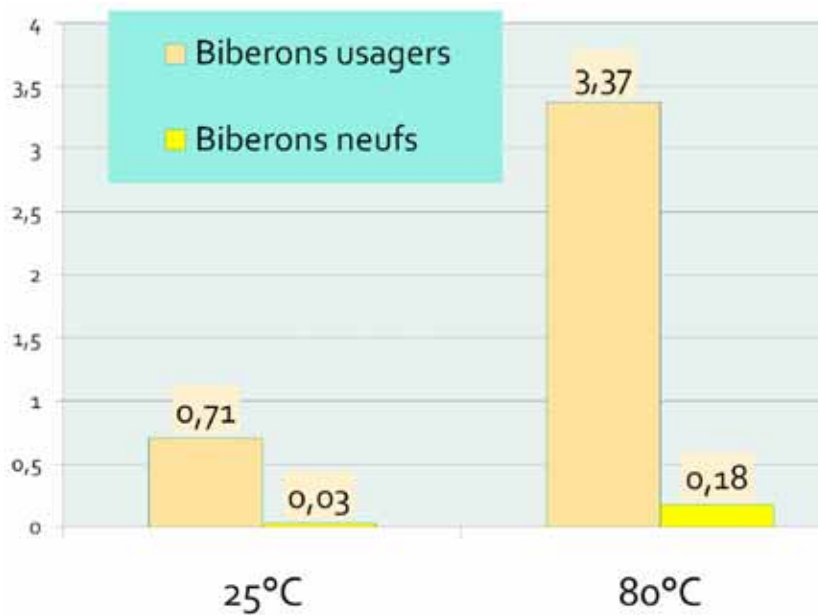
En matière de phtalates, 97 % de la population américaine en aurait dans ses urines et ils seraient systématiquement présents dans le lait maternel au Danemark et en Finlande.

Cette situation est le résultat du mode de vie et de consommation ainsi que des produits utilisés chaque jour dans notre quotidien. C'est une exposition involontaire, subie et très difficilement maîtrisable.

b) L'enfant et la femme allaitante exposés au Bisphénol A

L'exposition du jeune enfant et de la femme allaitante au Bisphénol A est assez bien connue aujourd'hui en raison des nombreux travaux qui ont été effectués sur la question et qui ont abouti au retrait des biberons en contenant.

Ainsi, il a pu être démontré que les biberons pouvaient relâcher une quantité non négligeable de Bisphénol A lorsqu'ils étaient chauffés, ce phénomène s'accroissant avec le vieillissement du plastique, notamment du fait de l'action de détergents lors du lavage (en $\mu\text{g/l}$) :



Cité par F. Chast, 2011.

Ces résultats faisaient craindre une surexposition des nourrissons s'alimentant uniquement par ce mode. Les autorités de plusieurs pays, puis européennes ont décidé de supprimer ces biberons.

Mais à l'occasion de ce débat, est passée largement inaperçue la donnée selon laquelle, **le lait maternel contenait du Bisphénol A dans des proportions assez proches :**

Source de l'exposition	Moyenne	Estimation de l'exposition
Laits maternisés	2,88 ng / g	0,50 µg / kg / j
Lait maternel	1,9 ng / g	0,33 µg / kg / j

Cité par F. Chast, 2011

Lors de leur audition, Mmes Simone Puiseux-Dao, Marie-Chantal Canivenc et M. Marc Edery ont eux aussi souligné cette imprégnation et ont comparé les données disponibles sur les différents types de lait à l'intention des jeunes enfants (en µg/l) :

Types de lait	Phyto-oestrogènes	BPA	Phtalate (DEHP)
Maternel occidental	1,4 à 2,8	0,62	50 à 300
Maternel asiatique	8 à 14	-	-
Vache	2,1 à 3,2	2 à 13	0 à 155
Soja	20 à 50	-	-
Maternisé	-	10 à 50	6,9

Il est bien évident que ces données suscitent des interrogations. **S'il n'était sans doute pas vain de proposer la disparition des biberons contenant du Bisphénol A, cette mesure n'est clairement pas suffisante pour atteindre l'objectif de protection durant la période périnatale.**

2. Informer les consommateurs, minimiser l'exposition périnatale

a) Minimiser l'exposition périnatale

Si l'exposition de la population est généralisée, c'est que certaines substances répertoriées pour être des perturbateurs endocriniens se retrouvent dans les produits les plus courants : les emballages alimentaires, l'alimentation elle-même, les produits cosmétiques...

Or, à ce stade, les données scientifiques et la législation ne permettent pas de prendre une mesure d'interdiction générale et absolue pour le grand

public de produits qui ne sont pas classés comme cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques pour l'homme ou pour l'animal (cat. 1 & 2).

Une telle mesure n'apparaît pas non plus nécessaire pour toute la population et tous leurs usages. Leur effet n'est pas suffisamment démontré chez l'adulte.

Donc, le soupçon qui peut peser sur eux incite à **la prudence pour les populations sensibles : les femmes enceintes, les jeunes enfants**, mais aussi sans doute certaines personnes fragiles ou ayant des prédispositions particulières (cancers hormono-dépendants). **Elles peuvent être exposées à ces produits de catégorie 3 sans le savoir et sans le vouloir. Elles s'exposent à un risque qu'il vaudrait mieux minimiser.**

Dans la situation d'incertitude dans laquelle nous nous trouvons vis-à-vis de substances présentes dans un grand nombre de produits de la vie quotidienne, l'attitude logique serait de pouvoir **diminuer l'exposition des populations les plus à risque, sans prendre une mesure disproportionnée d'interdiction qui ne serait pas justifiée pour le reste de la population.**

Votre rapporteur propose donc d'informer les consommateurs par un étiquetage approprié.

b) Informer et étiqueter

André Cicollela du Réseau environnement et santé (RES) a indiqué à votre rapporteur que l'on pouvait trouver 46 µg de BPA dans une boîte de conserve de saucisses aux lentilles, 6 µg dans une cannette d'une célèbre boisson gazeuse à l'orange ou 77 µg/kg dans des soupes en conserve posant directement la question du respect des doses journalières acceptables.

Face à ce problème, **la seule solution est la mise en place d'une information des consommateurs** pour qu'ils puissent choisir éventuellement des produits de substitution ne contenant pas de Bisphénol A ou, plus généralement, de perturbateurs endocriniens.

Certaines indications sont d'ores et déjà disponibles mais elles sont très peu compréhensibles pour le non professionnel qu'il s'agisse de la dénomination du produit chimique ou d'un numéro inclus dans un triangle comme pour les plastiques.

Une première solution serait d'ajouter une mention supplémentaire dans la liste de ce que contient le produit mais elle restera très peu visible et peu perçue par le grand public non averti.

Une seconde solution serait une mention écrite sur l'étiquette ou l'emballage comme la mention relative aux sulfites sur les bouteilles de vins. On pourrait alors envisager une phrase du type « *Contient du Bisphénol A* » ou « *Contient des perturbateurs endocriniens* ». Un tel avertissement serait-il explicite ? Serait-il suffisant ?

Votre rapporteur propose de s'inspirer de ce qui a été fait pour le tabac et pour l'alcool, deux substances que doivent éviter les femmes enceintes ou souhaitant concevoir en raison de leurs effets connus sur le fœtus et l'enfant allaité. Pour l'alcool, c'est finalement **un pictogramme très explicite** qui a été retenu pour indiquer sans ambiguïté qu'une femme enceinte ne devait pas en boire et signaler ainsi plus particulièrement les boissons à faible dose d'alcool qui peuvent parfois être perçues comme n'en contenant pas (bière, cidre). Ce pictogramme plus général pourrait d'ailleurs remplacer le pictogramme strictement dévolu à l'alcool.

La faveur de votre rapporteur va au type de pictogramme ci-dessous qui a fait l'objet d'une évaluation par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) pour l'information des femmes enceintes ou en âge de procréer vis-à-vis des substances reprotoxiques contenues dans les produits pour le grand public :



Ce pictogramme devrait avoir pour impact **d'inciter les femmes concernées à éviter ces produits et les industriels à proposer des produits de substitution.**

L'une des difficultés sera bien évidemment de définir sur quels produits l'apposer. Cela pourrait faire l'objet **de propositions de l'ANSES dans le cadre des évaluations en cours.**

Il conviendra, enfin, de s'assurer de la **compatibilité de cet étiquetage avec la législation européenne.**

3. Protéger l'environnement et l'homme

Si les effets sur l'homme de certaines substances suspectées être des perturbateurs endocriniens sont encore soumis à débat, **les effets sur l'environnement, tout particulièrement le milieu aquatique sont clairement établis.** L'objectif est donc de réduire les émissions. Plusieurs plans gouvernementaux sont d'ores et déjà mis en œuvre.

a) Des plans gouvernementaux

Le plan PCB et le plan Ecophyto 2018 visent à traiter les pollutions industrielles et agricoles.

- **Le plan PCB (polychlorobiphényles)**

Il a été mis en place en 2008. Il vise à intensifier la réduction des rejets de PCB, d'améliorer les connaissances scientifiques sur le devenir des PCB dans les milieux aquatiques pour gérer la pollution, renforcer le contrôle

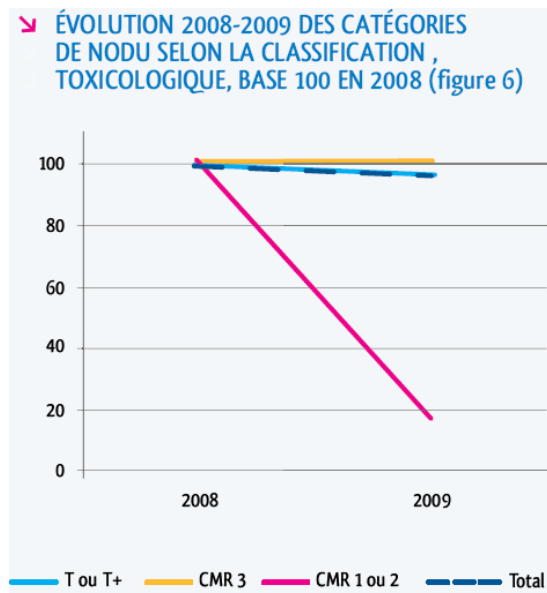
des poissons destinés à la consommation, identifier les imprégnations des consommateurs et accompagner les pêcheurs impactés par la pollution.

- **Ecophyto 2018**

A la suite du Grenelle de l'environnement, il a été décidé de mettre en place le plan Ecophyto 2018 qui a pour principal **objectif de diminuer de 50 % l'usage des pesticides** dans l'agriculture d'ici à cette date.

Peu de résultats sont encore disponibles d'autant qu'il était nécessaire d'élaborer des indicateurs pertinents. Le ministère de l'agriculture a retenu le NODU ou nombre de doses unités, qui rapporte la quantité vendue de chaque substance active à une dose unité qui lui est propre et permet d'apprécier l'intensité des traitements indépendamment d'éventuelles substitutions.

L'un des aspects les plus significatifs pour ce rapport est l'évolution de l'usage des produits pesticides les plus dangereux. **Les substances classées CMR 1 ou 2 connaissent une baisse de 82% entre 2008 et 2009.** Cette diminution est expliquée par le retrait des préparations contenant des substances actives préoccupantes et par la non inscription sur la liste communautaire, en l'occurrence les substances fongicides Carbendazime et Dinocap. En effet, **en janvier 2008, le ministère a décidé le retrait de 30 substances considérées comme les plus dangereuses et qui entraînent dans près de 1 500 préparations commerciales.**



Source : Ministère de l'agriculture

Cette évolution n'est pas flagrante pour les autres catégories de toxiques. Les substances classées très toxiques ou toxiques (T+ ou T) n'ont pas beaucoup régressé. La classification de toxicité a évolué entre 2008 et 2009 : 22 substances supplémentaires ont été considérées comme toxiques.

Ainsi, même si 11 substances classées T ou T+ ont été concernées par le retrait de préparations, la modification de la liste des substances classées a masqué, de fait, l'effet du retrait des préparations.

b) Les rejets des médicaments dans l'environnement

- **Le plan national de résidus médicamenteux**

L'action 11 du Plan national santé et environnement (PNSE) 2004-2008 visait à limiter les pollutions des eaux et des sols dues aux pesticides, aux médicaments et aux perturbateurs endocriniens. Dans ce cadre a notamment été signée une convention entre la Direction Générale de la Santé (DGS) et l'AFSSA puis l'AFSSAPS pour établir une liste de substances pertinentes à analyser dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH).

La liste initiale de 210 molécules a été affinée pour aboutir à 41 molécules prioritaires, 11 métabolites auxquels s'ajoute la caféine.

Le second PNSE doit aboutir à l'élaboration d'un plan national et interministériel sur les résidus de médicaments dans l'eau. Il est en cours d'élaboration.

- **L'avis de l'Académie Nationale de Pharmacie**

Jean-Marie Haguenoer a présenté à votre rapporteur les principales conclusions de l'Académie Nationale de Pharmacie en la matière.

Le premier axe consiste à **limiter et contrôler les rejets** dans les effluents en **optimisant la fabrication** (meilleure gestion des sites de production et adoption de médicaments biodégradables), envisager le **traitement *in situ*** des déchets sur les sites de pollution potentiellement importante (usines, hôpitaux), **optimiser les stations d'épuration** pour qu'elles améliorent les taux d'abattement des résidus médicamenteux et des perturbateurs endocriniens.

Le second groupe de recommandations a trait à l'évaluation des risques. Il s'agirait de développer des programmes de recherche pour mesurer les conséquences de ces pollutions et de prendre en compte leur caractère multiple en **développant des tests globaux de toxicité**.

Enfin, l'Académie Nationale de Pharmacie proposait de développer les actions de **formation et d'éducation** pour préparer les étudiants en chimie à cette question et sensibiliser le public.

- **Les propositions du Conseil général de l'environnement et du développement durable**

Dans son rapport de novembre 2010, le CGEDD formulait plusieurs propositions pour maîtriser l'impact des résidus médicamenteux sur l'environnement.

Un premier groupe de propositions traite des moyens de **diminuer les rejets dans l'environnement**. A bien des égards, cette prise de conscience et l'ensemble des mesures qu'elle implique, si elle est en cours, est néanmoins loin d'être achevée. Car c'est bien tout d'abord d'une **diminution générale de la consommation de médicaments humains et vétérinaires** dont il s'agit. Cette démarche est **nécessairement complexe et longue** mais réaliste compte tenu du niveau relatif de surconsommation des Français par rapport à leurs voisins européens.

Une fois le médicament prescrit ou consommé, il faut en traiter les rejets. Le CGEDD formule plusieurs suggestions comme **la création d'un Cyclamed vétérinaire et l'amélioration du traitement des déchets hospitaliers**. A cet égard, il remarque qu'avant de vouloir mettre en place des stations d'épuration spécifiques aux hôpitaux, il serait déjà utile que le **traitement des déchets fasse l'objet d'une véritable vérification de la part des autorités de tutelle. Il semble qu'aujourd'hui, l'audit d'évaluation d'un hôpital se contente de vérifier l'existence d'une procédure écrite sans s'inquiéter de son application...**

Concernant plus particulièrement les **antibiotiques vétérinaires**, le CGEDD relève que la quasi-totalité reste utilisée dans l'élevage, pour une masse totale de matière active qui serait quasiment identique à celle utilisée chez l'homme. **Afin d'abandonner un usage systématisé, similaire aux produits phytosanitaires, les auteurs prônent une approche raisonnée et une augmentation de la technicité des élevages**. Ils demandent que soit **mis fin à la vente sans prescription de certaines antibiotiques** à destination des volailles et qui, si elles ciblent des parasites intestinaux, peuvent aussi être des **promoteurs de croissance**.

Le CGEDD formule également de **fortes recommandations relatives à la modification de la réglementation européenne pour introduire les impacts environnementaux lors des AMM** :

- La première proposition est relative à la **mise en place d'une réelle évaluation du risque environnemental dans les dossiers d'AMM des médicaments, mais aussi dans la réglementation des produits cosmétiques**. Or, comme le soulignent les auteurs du rapport, il est indispensable de disposer des données relatives au devenir et au comportement de la molécule et de ses métabolites et à leurs effets sur la faune et la flore.
- Il convient ensuite **d'organiser le rattrapage progressif de ces connaissances sur les médicaments déjà mis sur le marché**. La mise en œuvre de cette proposition relève du droit communautaire mais les auteurs envisagent, au plan national, la création d'une redevance sur la commercialisation des molécules, sur la base du principe pollueur-payeur, pour financer des études nécessaires.

- La troisième proposition est de rendre public les informations environnementales contenues dans le dossier d'AMM.
- Il est proposé **d'intégrer l'environnement dans le rapport bénéfice-risque servant de fondement à la décision d'AMM.**
- Cette nouvelle prise en compte de l'environnement devrait conduire à recruter des écotoxicologues dans les agences de régulation et dans les commissions d'AMM. C'est d'ores et déjà le cas pour les médicaments vétérinaires.
- Ils proposent, enfin, de créer un programme national de recherche sur les résidus des produits pharmaceutiques dans l'environnement et un suivi régulier des milieux aquatiques et des eaux de consommation.

*

Pour votre rapporteur, les **priorités** vont aux mesures préventives permettant :

- de **limiter les rejets dans l'environnement,**
- et de **faire entrer la protection de l'environnement et le concept de perturbateur endocrinien dans le processus de décision.**

Le **traitement des eaux** est également un objectif important compte tenu de l'impact avéré des rejets sur l'environnement.

Pour cela, compte tenu des coûts élevés des dispositifs supplémentaires de traitement, il serait souhaitable :

- de disposer d'un **inventaire des « points noirs » à traiter prioritairement,**
- et de pouvoir s'appuyer sur des évaluations scientifiques **priorisant les substances à éliminer.**

C. INTERDIRE

Après savoir et prévenir, le **troisième pilier de la démarche proposée** par votre rapporteur est d'interdire.

Cette démarche n'est pas, en soi, nouvelle. Elle s'inscrit dans la philosophie de la réglementation européenne en vigueur, notamment celle relative aux produits chimiques, qui, en fonction de la dangerosité des substances, soit les interdit, soit les autorise sous condition, soit permet un libre usage.

Ainsi, comme cela a été plusieurs fois rappelé, **les perturbateurs endocriniens à effet cancérigène, mutagène et reprotoxique certain chez l'homme ou l'animal sont d'ores et déjà interdits** pour le public et sévèrement réglementés.

D'autre part, nombre de substances classées en catégorie 3 et sur lesquelles un débat existe quant à leurs effets sont d'ores et déjà **interdites pour un certain nombre d'usages à destination des femmes enceintes et des jeunes enfants que ce soit via l'alimentation (cas des biberons), les produits de toilette ou les jouets.**

Le débat sur l'interdiction porte en réalité sur les produits qui ne sont pas encore concernés par ces mesures.

Faut-il aller plus loin et comment ?

1. Les principes d'une interdiction raisonnée

Pour votre rapporteur, **une interdiction générale et absolue des perturbateurs endocriniens**, comme certains le demandent, **n'aurait pas de fondement rationnel**. Il propose donc une démarche, plus complexe mais permettant d'allier santé, mode de vie et réalité économique et industrielle. Elle est fondée sur trois critères, à dangerosité égale.

a) Raisonner par produit et non par famille

Il convient tout d'abord de raisonner par produit et non par famille. **La dénomination de perturbateurs endocriniens est trop vaste, par le nombre de molécules concernées comme par la palette de leurs effets, pour servir de support à une interdiction générale.**

Aborder l'interdiction par familles plus restreintes, comme les « phtalates », les « bisphénols », les « perfluorés », les « polybromés » n'est guère plus logique car d'importantes différences existent au sein de chacune d'elles. Tous les produits n'ont pas les mêmes usages et les mêmes effets. Surtout, **nous ne disposons pas de données scientifiques permettant de justifier une mesure d'interdiction sur chaque substance.**

b) Raisonner par exposition et usage

Un deuxième critère dans les mesures d'interdiction doit être la prise en compte des expositions et des usages.

Si les produits CMR sont interdits pour le grand public, ils peuvent être utilisés ou fabriqués dans certaines conditions très précises par des professionnels lorsqu'une protection et une surveillance adaptées sont assurées.

De même, il ne serait guère logique d'interdire totalement une substance comme **le Bisphénol A dans tous ses usages, l'utiliser pour les pare-chocs de voiture ne présente pas le même risque que dans la composition d'un biberon** ou dans le revêtement d'une canette ou d'une boîte de conserve.

Le contact n'est pas nécessairement suffisant pour caractériser une exposition. L'exemple du Bisphénol A démontre que l'usure ou

l'endommagement du matériau ou la température ont une influence importante.

Néanmoins, pour certaines populations ou certains usages, des mesures de précaution plus strictes peuvent être prises : c'est le cas des enfants en bas âge où on cherche à exclure tout ce qui peut être porté à la bouche par exemple.

c) Assurer une substitution soutenable et sûre

Le troisième critère qui peut être retenu est la progressivité de la substitution. Beaucoup d'interlocuteurs ont indiqué à votre rapporteur qu'il fallait **prendre garde à interdire un produit avant d'avoir évalué la solution de substitution** aussi bien d'un point de vue sanitaire que d'un point de vue économique.

Un risque connu est plus facilement maîtrisable qu'un risque nouveau et inconnu.

Ce principe ne doit pas encourager à l'immobilisme mais à redoubler d'effort pour trouver les solutions adaptées. Il n'y aura donc pas de « *Grand Soir* » de l'interdiction des perturbateurs endocriniens, mais une identification et une substitution progressive.

C'est d'ailleurs l'esprit même de la directive REACH qui, par l'enregistrement progressif et les dispositifs d'autorisation et de restriction, organise une forme de collaboration avec les industriels pour trier les différentes molécules.

Un étiquetage spécifique aux perturbateurs endocriniens pour les consommateurs serait aussi de nature à favoriser une substitution progressive.

2. Accélérer la disparition de certaines molécules

Dans ce cadre, votre rapporteur est favorable à la disparition de certaines molécules, soit que l'on puisse les substituer, soit qu'il convienne d'éviter spécifiquement l'exposition périnatale.

a) Les phtalates à chaînes courtes

Les éléments recueillis par votre rapporteur le conduisent à penser qu'il serait possible et souhaitable d'accélérer le retrait du marché de certains phtalates.

D'après les informations transmises par les fabricants, il convient de distinguer deux grandes familles de phtalates, ceux à chaîne courte et ceux à chaîne longue qui se distinguent donc par leurs caractéristiques atomiques. Les phtalates à chaîne courte se dissocieraient plus facilement de leurs matériaux et pénétreraient plus aisément l'organisme.

Les phtalates ne sont pas tous identiques

	Phtalates courts DEHP, BBP, DBP, DIBP	Phtalates longs DINP, DIDP, DPHP, DIUP, DTDP	Autres plastifiants
MOLECULES	<ul style="list-style-type: none"> → Agents toxiques pour la reproduction de catégorie 1B → Nécessité de réduire les risques → Inscrit sur l'annexe XIV de REACH 	<ul style="list-style-type: none"> → Non CMR → Non classifié → Pas de nécessité de réduire les risques 	<ul style="list-style-type: none"> → DINCH* → Adipates → Benzoates → Citrates → Autres
APPLICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Médical (DEHP) • Usage général PVC (DEHP) • Adhésifs (DIBP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fil & câble PVC • Revêtement de mur et de sol PVC • Film et feuille PVC • Cuir synthétique • Tissus enduits PVC • Automobile 	<ul style="list-style-type: none"> • Jouets • Denrées alimentaires • Mastics • Dispositifs médicaux • Applications de niche • Quelques applications d'usage générale
REGLEMENTATION	<p>REACH exigera leur substitution à l'exception d'utilisations spécifiques autorisées</p>	<p>Parmi les premiers enregistrés dans le cadre de REACH, grâce à la somme des données existantes</p>	<p>Quelques uns déjà enregistrés sous la directive REACH, d'autres en passe de l'être</p>



Juin 2011- p14

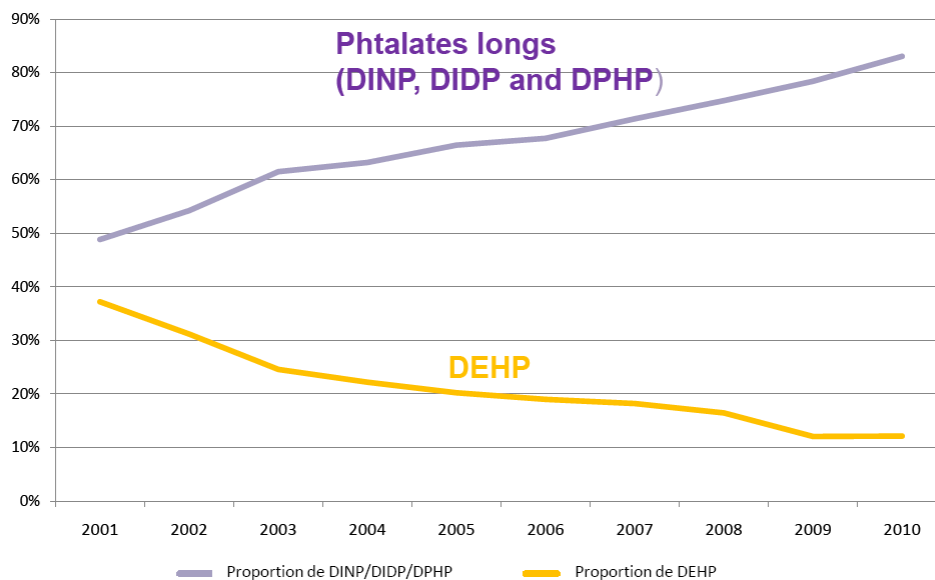
Phthalates Classification and Labeling



	PHTHALATE	ALCOHOL BACKBONE	LABELLING	
			HEALTH	ENV
<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="margin-bottom: 10px;">↑</div> <div style="margin-bottom: 10px;">Low Molecular Weight (LMW)</div> <div style="margin-bottom: 10px;">↓</div> <div style="margin-bottom: 10px;">High Molecular Weight (HMW)</div> <div style="margin-bottom: 10px;">↑</div> </div>	DMP	1	None	None
	DEP	2	None	None
	DIBP (SCL = 25%)	3	Cat 2/3, T; R61-62	None
	DBP	4	Cat 2/3, T; R61-62	N; R50
	DPP	3 - 5	Cat 2/2, T; R60-61	N; R50
	BBP	4 - 7	Cat 2/3, T; R61-62	N; R50-53
	DIHP	5 - 6	Cat 2, T; R61	None
	711P (Highly branched)	5 - 9	Cat 2/3, T; R61-62	None
	DEHP	6	Cat 2/2, T; R60-61	None
	DINP	7 - 8	None	None
	DIDP	8 - 9	None	None
	79P (Slightly branched)	7 - 9	None	None
	911P (Slightly branched)	9 - 11	None	None

A ces données s'ajoute le fait que la substitution est d'ores et déjà très engagée depuis une dizaine d'années en Europe. :

Phtalates longs et courts : évolution du taux de remplacement en Europe



Source: ECPI 2010

En outre, les prix des différents produits ne rendent pas trop complexe ce processus :

Plastifiants	Prix €/t
DEHP	1650
DINP	1750
DIDP	1750
DINCH	2200
DEHA	2100
DEHT	2100
trmellitates	2800
Mesamoll	2300
polymériques	2700 - 3000
phosphates	3200 - 3800

Source : Solvay, 2011

Plus particulièrement, **votre rapporteur souhaite que des alternatives à l'usage médical du DEHP soient de nouveau envisagées.** L'exposition des publics à risque à l'occasion d'une hospitalisation peut être importante à ce perturbateur endocrinien. **Un prématuré hospitalisé serait surexposé au DEHP via les tubulures et différentes poches plastiques.**

Il semble **tout à fait possible de le conserver, si nécessaire, pour les publics sans risque mais de renoncer à son usage pour les femmes enceintes, allaitantes, les nouveaux nés et jeunes enfants** et, sans doute, les personnes atteintes ou en rémission de cancers hormono-dépendants.

b) Retenir l'objectif d'interdire la présence de PE dans les produits spécifiquement destinés aux jeunes enfants et aux femmes enceintes

Plus généralement, **votre rapporteur souhaite que les produits perturbateurs endocriniens soient exclus des produits à usage périnatal**, c'est-à-dire tous les produits spécifiquement destinés aux femmes enceintes et aux jeunes enfants jusqu'à trois enfants.

On sait que la période périnatale est particulièrement vulnérable parce que l'organisme est en formation et que le fœtus et le jeune enfant n'ont pas les mêmes capacités d'élimination qu'un adulte. Beaucoup d'études laissent à penser que **dans cette période de la vie, la dose peut être moins importante que le moment où elle est absorbée** et que ces conséquences peuvent être dramatiques, y compris sur plusieurs générations.

Dès lors, **par précaution, il ne paraît pas disproportionné de proposer d'éliminer tout perturbateur endocrinien des produits destinés aux bébés et femmes enceintes** et, par l'étiquetage, de permettre aux mères d'éviter pour elles-mêmes et pour leurs enfants des produits d'usage courant qui pourraient présenter un risque dans l'état des connaissances présentes.

c) Une action à inscrire dans un cadre européen

Comme l'avait déjà souligné notre collègue, le sénateur Gérard Dériot, dans son rapport sur la proposition de loi visant à interdire le Bisphénol A dans les plastiques alimentaires, **la compatibilité d'un dispositif d'interdiction avec le droit communautaire est limitée.** Le principe de libre circulation des marchandises s'oppose à toute interdiction qui aurait un objectif protectionniste. En revanche, une mesure fondée sur **la protection de la santé** est envisageable. Plus particulièrement, en ce qui concerne le principe de précaution, celui-ci peut conduire à l'adoption de **mesures provisoires** dans l'attente d'une évaluation plus complète du risque.

Gérard Dériot soulignait d'ailleurs qu'une **procédure réglementaire était prévue par l'article L. 221-5 du code de la consommation et qu'une loi n'était pas juridiquement nécessaire.**

Sous ce regard, la proposition de loi présentée par notre collègue député Yvan Lachaud visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols, et adoptée par l'Assemblée Nationale le 3 mai

dernier, apparaît beaucoup trop générale. D'ailleurs, il avait lui-même souhaité la réduire à la suspension ou à l'interdiction de certaines substances et de certains usages destinés aux jeunes enfants et aux femmes enceintes. Ces amendements, qui finalement n'ont pas été retenus en raison de la procédure de vote utilisée, rejoignent l'analyse de votre rapporteur.

Toutefois, il propose de **ne pas poursuivre dans la voie de multiples lois nationales d'interdiction en fonction de substances et d'usages précis car cela pourrait conduire à multiplier les textes** au fur et à mesure des avancées scientifiques mais aussi de l'actualité et des manifestations d'inquiétude qui l'accompagnent.

Non seulement, même s'il s'agit de santé publique, une telle démarche relève plutôt du domaine réglementaire et n'est pas nécessairement compatible avec le droit européen, mais surtout de telles dispositions auraient **beaucoup plus d'ampleur si elles étaient portées au niveau communautaire dans le cadre de la législation en vigueur car elles s'appliqueraient à l'ensemble du territoire de l'Union.**

Les parlementaires auraient donc la possibilité **soit d'adopter une résolution européenne sur la base d'un texte transmis au Parlement sur le sujet**, soit, sans attendre une telle possibilité, de **voter une résolution d'ordre général dans le cadre de l'article 34-1 de la Constitution.**

Une telle résolution pourrait avoir pour objectif **d'inciter le Gouvernement à entamer des démarches au niveau européen, notamment l'engagement d'une demande de restriction sur certains produits dans le cadre de Reach comme a pu le faire récemment le Danemark.**

CONCLUSION

Le système hormonal ou endocrinien est un ensemble de glandes sécrétant des hormones qui sont autant de messagers chimiques transportés par le sang. Elles contrôlent **les fonctions essentielles de l'organisme comme la croissance et le développement, la reproduction** mais aussi la régulation du métabolisme.

Depuis quelques dizaines d'années, on a découvert que **des substances chimiques, naturelles ou artificielles, étrangères à l'organisme** pouvaient perturber le fonctionnement du système hormonal et induire **des effets délétères aussi bien à court qu'à long terme sur un individu ou sa descendance**. Ces substances sont regroupées sous le vocable général de **perturbateurs endocriniens**. La perturbation endocrinienne est un mécanisme d'action qui induit un déséquilibre de l'homéostasie. Les cibles comme les effets sont multiples.

I. UNE MULTIPLICATION DE MALADIES ENVIRONNEMENTALES

On constate, dans les pays occidentaux, une **multiplication des maladies d'origine environnementale**, c'est-à-dire liées au mode de vie, essentiellement certains cancers, des troubles de la fertilité et des malformations du tractus urogénital dans la descendance.

L'augmentation de l'incidence **de certains cancers** apparaît préoccupante. En France, le taux d'incidence de tous les cancers a augmenté de 35 et 43 % respectivement chez les hommes et les femmes depuis 1980 (source Inserm). **Les perturbateurs endocriniens pourraient être impliqués** dans la survenue des cancers **hormono-dépendants**. Chez l'homme, il s'agit, principalement des cancers de **la prostate** qui ont été multipliés par quatre depuis 1975. **Chez la femme, le cancer du sein a vu son incidence doubler depuis 1980.**

Les maladies métaboliques, telles que l'obésité, sont également en croissance très rapide et pourraient toucher 25 à 30 % de la population dans nombre de pays.

Un autre sujet de préoccupation est la **possible dégradation de la fertilité humaine**. Depuis 1992 et les travaux publiés par les danois Niels-Erik Skakkebaek et Elisabeth Carlsen, un consensus s'est progressivement établi dans la communauté scientifique pour estimer que, depuis 1950, le nombre de spermatozoïdes avait été divisé par près de deux. Plus encore, les chercheurs danois ont émis **l'hypothèse d'un syndrome de dysgénésie testiculaire**, liant baisse de la qualité du sperme, augmentation des cryptorchidies et hypospadias, et augmentation du cancer du testicule. D'autres données, comme la diminution de l'âge de la puberté, tendent à faire penser que le système génital féminin serait également perturbé.

Ces données restent débattues. Il est difficile d'obtenir des éléments fiables sur la qualité du sperme et sur la cryptorchidie qui est soumise à un biais de diagnostic. Pour l'hypospadias (i.e. deux malformations génitales correspondant respectivement à la non-descente d'un ou des testicule(s) et au fait que l'urètre ne débouche pas à l'extrémité du pénis), les résultats sont difficiles d'interprétation. En revanche, **en France**, comme dans d'autres pays, **le cancer du testicule est en nette augmentation de 2,5 % par an depuis 1980** (source Invs).

II. LE RÔLE DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Ces évolutions inquiétantes conduisent à s'interroger sur le rôle que jouent les perturbateurs endocriniens, comme un faisceau de résultats scientifiques le laisse supposer.

En effet, **l'impact de perturbateurs endocriniens sur la faune sauvage a été démontré à plusieurs reprises.** Les graves conséquences du DDT et du DDE, deux pesticides organochlorés, des PCB, d'hormones artificielles, des peintures de bateau à base de TBT ou de médicaments ont été observées. Plusieurs de ces substances sont d'ores et déjà interdites ce qui a permis aux populations animales de se reconstituer et ainsi de confirmer le lien de cause à effet. Leur système reproducteur était souvent atteint en raison de sa féminisation (alligators, ours polaires, panthères, poissons), ou de sa masculinisation (gastéropodes). Ces animaux sauvages ont été victimes de ces polluants soit parce qu'ils se sont concentrés dans leur organisme de prédateur, soit parce qu'ils sont en contact permanent avec la pollution (milieu aquatique).

L'impact de la pollution des milieux aquatiques à la sortie des stations d'épuration, dans certaines rivières ou estuaires est réellement **préoccupant**, des pourcentages importants de **poissons** pouvant être **victimes d'intersexualité**. Les hormones artificielles et les perturbateurs à effet œstrogénique en sont la cause principale mais les eaux contiennent aussi d'autres substances comme des résidus médicamenteux. Si les effets sur l'homme de cette pollution sont mal connus mais demeurent vraisemblablement limités, compte tenu de la dilution des eaux et des traitements de potabilisation. Reste que les stations n'épurent pas assez ces produits et que certaines sources de pollution, comme les hôpitaux, sont insuffisamment traitées. Un récent rapport du Conseil général de l'environnement et du développement durable (CGEDD) soulignait d'ailleurs **les déficiences du système, les médicaments étant les seules substances chimiques à ne pas être réellement soumises à une évaluation de leurs conséquences environnementales.**

Par ailleurs, plusieurs **découvertes en laboratoire ont mis en évidence les propriétés de perturbation endocrinienne** de substances, comme le Bisphénol A, **chez les rongeurs** où ils peuvent faciliter l'initiation

de cancers ou être reprotoxiques. Ces publications universitaires posent **la question de leur éventuelle transposition chez l'homme**. Elle est imparfaite car de réelles différences existent dans le fonctionnement des organismes mais les rongeurs restent une référence indispensable en raison des similitudes et des facilités d'utilisation (élevage, nombre de génération, effectifs statistiquement significatifs). Ces similitudes sont d'ailleurs à la base de toutes les études d'homologation. Pour souhaitables qu'elles seraient, les études sur des mammifères de plus grande taille à croissance plus lente ou chez les primates sont souvent trop coûteuses et difficiles à organiser. Grâce aux travaux sur les rongeurs, notamment dans le domaine de la reproduction, une documentation conséquente est disponible et a fait l'objet d'une revue générale par l'Inserm à la demande du Gouvernement. Le Bisphénol A et les phtalates sont les plus étudiés. **Les résultats les plus significatifs sont retrouvés avec le Bisphénol A** à des doses potentiellement inférieures à la dose journalière acceptable (DJA), notamment s'il est ingéré par des femelles gestantes. Concernant **les phtalates**, les effets apparaîtraient à des niveaux d'exposition plus élevés mais qui, de ce fait, attirent l'attention sur les **surexpositions d'origines médicales, notamment chez les nouveau-nés**. L'Inserm estime, en revanche, que les effets nocifs causés par les polybromés retardateurs de flamme, les composés perfluorés et les parabènes restent peu démontrés en matière de reproduction.

Deux substances utilisées dans le passé sont des exemples chez l'homme. Il s'agit du diethylstilbestrol (DES), commercialisé en France sous le nom de Distilbène, et de la **chlordécone dans les Antilles**. Ces deux produits sont aujourd'hui interdits. La chlordécone est la cause d'une pollution des sols et des eaux qui persistera dans le long terme avec ses conséquences en matière de santé publique, notamment sur le cancer de la prostate. **Le Distilbène** a, lui, été prescrit aux femmes enceintes, en France jusqu'en 1977, et a entraîné de nombreux cas de **graves malformations et de maladies rares chez leur descendance de 1^{ère} et désormais de 2^{ème} génération. 200 000 femmes et 160 000 enfants de 1^{ère} génération sont concernés**. Ayant un effet œstrogénique, le Distilbène apparaît comme pouvant servir de **référence par analogie aux autres perturbateurs endocriniens** agissant dans le même registre, notamment le Bisphénol A. Si cette similitude ne doit pas être exagérée, elle est considérée sérieusement.

C'est **en 1991, lors de la conférence de Wingspread**, qu'un groupe d'une vingtaine de chercheurs, sous la houlette de Théo Colborn, a pris conscience que ces phénomènes pouvaient être mis en parallèle et regroupés sous le vocable de perturbateurs endocriniens. Toujours débattue en raison de son caractère multi facettes, cette notion fait aujourd'hui référence et mobilise les chercheurs au niveau international. En effet, elle **met en cause les fondements de la toxicologie moderne établis par Paracelse, selon lequel il existe un lien entre la dose et l'effet d'un poison**. Cet acquis scientifique fonde d'ailleurs toute la réglementation des produits chimiques pour protéger travailleurs et grand public en définissant une dose d'exposition sans effet tout

au long de la vie ou dose journalière acceptable (DJA). Mais les perturbateurs endocriniens semblent ne pas pouvoir être appréhendés à travers ce seul prisme. Des **effets sont constatés à faible dose**, le perturbateur agissant comme une clef dans une serrure. La **réponse peut aussi être non linéaire** : forte à faible dose, faible à forte dose. **Le mélange de plusieurs substances** est susceptible d'aller au-delà d'une simple additivité en entraînant des effets de **synergie ou de potentialisation**. En outre, les organismes peuvent être nettement plus **sensibles à des périodes précises de leur vie**, notamment au cours de la vie intra-utérine. Ce n'est alors plus la dose qui fait le poison mais le moment. Enfin, des **effets transgénérationnels** ont été démontrés donnant corps à l'idée de **maladies induites par une exposition fœtale** mais se déclenchant plus tard chez l'enfant ou l'adulte.

III. LE TEMPS DE L'ACTION

Robert Barouki, Bernard Jégou et Alfred Spira résumaient ainsi l'état actuel de la question des perturbateurs endocriniens dans la préface de l'expertise collective de l'I.N.S.E.R.M. sur la reproduction et l'environnement :

« La compréhension fine des mécanismes mis en jeu et l'obtention de preuves de causalité formelles chez l'homme représentent un travail considérable, qui ne pourra pas aboutir prochainement.

Néanmoins, si ces objectifs demeurent essentiels et prioritaires, cela n'empêche pas d'envisager d'emblée des pistes d'action. [...] L'application du principe de précaution devrait être possible à partir du moment où la suspicion fondée sur des données scientifiques impose d'agir pour supprimer ou réduire des effets graves ou irréversibles sur la santé, du fait d'expositions non obligatoires.

Même si la complexité scientifique, le degré d'incertitude ou l'ignorance ne permettent pas de comprendre tous les mécanismes d'action, il ne faut pas attendre la preuve de la causalité et la compréhension de ces mécanismes pour protéger la santé des populations et mettre en place la production de substances de substitution ».

Votre rapporteur partage cette analyse.

L'ensemble de **ces données** mettant en évidence les dangers et les risques des perturbateurs endocriniens pour l'environnement et la santé humaine **sont suffisamment nombreuses et précises pour inciter à l'action**. Il convient de **développer une politique évolutive de protection de l'environnement et des populations** en fonction des résultats scientifiques.

Votre rapporteur propose de se fonder sur **trois piliers : savoir, prévenir, interdire**.

Accroître les connaissances disponibles est une priorité. Au niveau européen, comme au niveau français, **d'importants moyens sont d'ores et**

déjà consacrés à cet objectif à travers le plan d'action du Ministère de la santé, le programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens, l'Agence nationale de la recherche et, plus récemment, à travers la cohorte ELFE et les investissements d'avenir. **Mais ce foisonnement n'est pas pour autant une stratégie.** C'est pourquoi, votre rapporteur **appelle de ces vœux une coordination** plus approfondie de l'effort de recherche en fonction d'une **stratégie définie en interministériel.** Il suggère également d'y **associer le monde industriel en raison des enjeux économiques des découvertes potentielles sur les matériaux, le fonctionnement du système hormonal, les maladies et les médicaments du futur.**

Un élargissement des recherches est nécessaire en termes de substances et d'organes cibles.

Il souhaite également qu'une **véritable priorité soit accordée à l'adoption de tests reconnus internationalement pour identifier les perturbateurs endocriniens** et que soit donné un fondement plus solide aux mesures de réglementation pour la santé et l'environnement au niveau européen.

L'Union européenne déploie depuis 1999 une stratégie cohérente vis-à-vis des perturbateurs endocriniens à travers la réglementation des produits chimiques ou phytopharmaceutiques. Si elle n'est pas sans lacune, la réglementation européenne a permis **d'interdire au grand public des produits avérés cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques pour l'homme et les animaux.** Plus précisément, en matière de pesticides d'ici à 2013, dans l'attente des tests nécessaires, c'est l'interdiction qui prévaut sauf si l'exposition de l'homme est négligeable. **Dans le but de définir plus précisément les perturbateurs endocriniens dans la législation communautaire, la Commission a demandé un rapport scientifique au Pr Kortenkamp** qui devrait être disponible à l'automne 2011.

Au niveau français, le Gouvernement a saisi plusieurs instances, dont l'ANSES, qui devraient rendre leurs conclusions dans les mois et les années à venir. **Un suivi politique et parlementaire de la question restera donc nécessaire pour prendre en considération les évolutions et les nouvelles connaissances.**

Dans l'attente de ces nouvelles données, votre rapporteur **propose que soit mise en place une démarche de prévention.**

Cette politique doit tout d'abord **viser à limiter l'usage des substances incriminées,** à prendre en compte leur dimension de perturbateur endocrinien potentiel et à réduire leur rejet dans l'environnement. A cet égard, **la bonne application des plans PCB et échophyto 2018** est importante. Votre rapporteur souhaite aussi que le **problème posé par les résidus médicamenteux dans l'eau soit traité avec une plus grande attention en suivant les recommandations de l'Académie Nationale de Pharmacie et du CGEDD.**

Réduire l'exposition périnatale, c'est-à-dire du jeune enfant et de sa mère, de la conception aux premières années de la vie, doit devenir un objectif. C'est, en effet, la période la plus sensible où les conséquences d'une exposition, même faible, risquent d'être importantes.

Pour cela, il préconise que **les produits de consommation courante contenant des substances présentant un risque élevé de perturbation endocrinienne soient soumis à un étiquetage particulier pour informer les mères et les inciter à en utiliser d'autres.** Il souhaite que cette information soit visible et explicite, par exemple en retenant ce type de pictogramme, déjà utilisé pour l'alcool.

Enfin, troisième pilier, **des mesures d'interdiction peuvent être nécessaires dans le cadre de la réglementation européenne en vigueur.** Celles-ci doivent être envisagées en fonction des produits, des usages, des possibilités de substitution et d'une balance avantage-risque. Dans cette logique, votre rapporteur demande **l'accélération du retrait des phtalates à chaîne courte dans les applications médicales à destination des femmes enceintes et jeunes enfants.**

De même, il souhaite que **soit adopté le principe selon lequel tous les produits qui leur sont spécifiquement destinés soient exempts de perturbateurs endocriniens.**

Enfin, votre rapporteur souhaite que **le Parlement français ne multiplie pas les lois d'interdiction partielle dans un cadre strictement national, mais invite le Gouvernement, via une résolution, à agir au niveau européen sur l'ensemble du marché communautaire.**

ADOPTION PAR L'OFFICE

Lors de sa réunion du 12 juillet 2011, l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques a examiné les conclusions et les propositions du rapport sur les « **Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution** ».

M. Gilbert Barbier, sénateur, rapporteur. – Le sujet des perturbateurs endocriniens est particulièrement complexe. Que ce soit sur l'animal sauvage ou de laboratoire, le rôle de ces perturbateurs est bien documenté et identifié. Des phénomènes de féminisation sur la faune aquatique ou sur des grands prédateurs ont été constatés. Des problèmes de perturbation endocrinienne liés à certaines substances, notamment des pesticides, sont posés depuis quelques dizaines d'années mais la question des perturbateurs endocriniens n'a été véritablement identifiée et conceptualisée dans sa globalité qu'il y a vingt ans, soit un délai assez bref dans le domaine de la recherche.

Évidemment, l'une des questions centrales est la transposabilité à l'homme des études faites sur les rongeurs ou les poissons. Or, à ce sujet, il y a un manque évident de données.

Chez l'homme, on constate une augmentation de l'incidence de certains cancers hormono-dépendants, comme celui du sein ou de la prostate, mais aussi du testicule conduisant à s'interroger sur le rôle des perturbateurs endocriniens dans leur déclenchement. Des études épidémiologiques seraient nécessaires.

Les données disponibles ont d'ores et déjà conduit l'Union européenne à prendre des mesures de restriction ou d'interdiction de certains produits dans le cadre de plusieurs dispositifs, dont le plus important et sans doute « REACH » pour les produits chimiques qui doivent progressivement faire l'objet d'une analyse et d'une déclaration préalable à leur commercialisation.

Ces éléments conduisent, tout d'abord, à proposer le développement de la recherche pour améliorer les connaissances. Une coordination interministérielle au niveau national dans le cadre d'une stratégie raisonnée serait très utile.

Au niveau européen, les perturbateurs endocriniens sont appréhendés à travers une stratégie cohérente. Ils sont assimilés à certains égards aux substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR). Un des objectifs prioritaire est de prendre toute la mesure de leurs effets toxicologiques et mécanistiques complexes qui remettent en cause le modèle de la toxicologie

traditionnelle, la relation entre la dose et l'effet. Pour les perturbateurs endocriniens, la réponse n'est pas toujours linéaire et s'y ajoute la question des effets des mélanges de substances. Il convient également de prendre en considération le moment de l'exposition. Un produit, par exemple, inoffensif pour un adulte peut se révéler toxique dans le cadre d'une exposition intra-utérine. Ce type d'exposition est susceptible d'induire des cancers ou des troubles de l'appareil reproducteur chez l'homme et la femme.

Prévenir et informer est le second volet des propositions du rapport. Vous vous souvenez que le Parlement avait été amené à interdire la présence de Bisphénol A (BPA) dans les biberons, ce qui est une bonne chose, mais on s'est aperçu qu'il y en avait presque autant dans le lait maternel. Pour protéger les nouveaux nés et les femmes enceintes, nous sommes donc confrontés à un problème d'exposition diffuse et généralisée. Dès lors, il paraît logique de chercher à informer la population de la présence de perturbateurs endocriniens dans des produits d'usage courant afin d'en déconseiller l'usage aux femmes enceintes et aux jeunes enfants. Je propose donc que soit apposé sur ces produits un pictogramme similaire à celui présent sur les bouteilles d'alcool (le profil d'une femme enceinte barré dans un cercle rouge).

Enfin, comme cela se fait déjà, il faut envisager d'interdire certains produits pour certains usages, tout particulièrement les usages maternels et infantiles. En revanche, une interdiction générale telle que préconisée par la « proposition de loi Lachaud » votée par l'Assemblée nationale récemment, ne serait ni utile ni applicable. En outre, agir par l'adoption de lois nationales successives visant à interdire tel produit ou tel usage apparaît inadapté. Je propose plutôt d'intervenir au niveau européen pour demander des restrictions sur certains produits afin d'avoir une action sur tout le marché intérieur et si nécessaire de voter une résolution parlementaire en ce sens.

Pour conclure, je dirais que ce problème de notre société doit être abordé sans tabou mais sans affolement.

M. Bruno Sido, sénateur, premier vice-président de l'Office. – Effectivement, la multiplication de lois n'est pas la meilleure solution. Concernant l'étiquetage, je m'interroge. Ne va-t-il pas plus inquiéter que rassurer ? Pratiquement est-ce une solution si aisée à mettre en œuvre ?

M. Gilbert Barbier, sénateur, rapporteur. – Il me semble que nous devons répondre à une exigence du public : être pleinement informé. Or, ni les notices actuelles, ni les listes d'ingrédients, ni encore les mentions sur les produits du type « sans... » ne sont faciles d'interprétation, explicites et lisibles. Un pictogramme paraît répondre à cette demande.

Il faut également considérer que pour un même produit, tous les usages ou tous les publics ne posent pas problème. On sait que pour le Distilbène, c'est son absorption pendant la grossesse qui a causé des malformations sur les enfants et petits-enfants des femmes pour lesquelles il a été prescrit. De même, le BPA est sans doute plus dangereux dans le cadre d'une exposition périnatale que dans le pare-choc d'une voiture. Tous les

phtalates ne sont pas identiques et n'ont pas les mêmes propriétés, ceux à chaîne longue semblent ne pas pouvoir passer dans l'organisme. Les parabènes sont présents comme conservateurs dans l'alimentation et les médicaments. Ils ont été accusés de causer le cancer du sein, mais ce n'est pas confirmé pour l'instant. Ainsi, un pictogramme indiquant que tel ou tel produit n'est pas recommandé pour la femme enceinte apparaît comme la solution la plus adaptée.

M. Roland Courteau, sénateur. – Sera-t-il si facile de dresser la liste des produits à étiqueter ? Pourra-t-on se fonder sur une relation dose-effet ? Pour l'alcool, on sait que c'est le travail de prévention qui est efficace mais long et coûteux, tandis qu'un pictogramme n'est pas forcément efficace mais ne coûte pas d'argent public...

M. Gilbert Barbier, sénateur, rapporteur. – Effectivement, le nombre des produits est potentiellement important. Il conviendra de s'appuyer sur des évaluations fiables. Valider un protocole reconnu d'identification des perturbateurs endocriniens est une des priorités de la commission européenne. Elle a demandé un rapport pour l'automne à ce sujet.

Il faudra aussi envisager des substitutions comme revenir au verre pour certains usages si cela est nécessaire. Dans tous les cas, nous avons un devoir d'information du public.

J'estime, enfin, que l'Office devra rester attentif à ce sujet et en assurer un suivi car c'est une question importante et en pleine évolution.

M. Bruno Sido, sénateur, premier vice-président de l'Office. – Je mets aux voix ce rapport et vous demande l'autorisation de le publier.

Les conclusions du rapport de M. Gilbert Barbier sont adoptées à l'unanimité des membres présents.

ANNEXES

ANNEXE 1 – LISTE DES PERSONNES AUDITIONNEES

I. FRANCE

- M. Jean-Charles BOCQUET, directeur général – Union des industries de la protection des plantes (U.I.P.P.)
- Pr. Philippe BOUCHARD – Hôpital Saint-Antoine, Unité fonctionnelle endocrinologie, diabétologie et endocrinologie de la reproduction
- Mme Jocelyne BOUDOT, sous-directrice Direction générale de la Santé – Ministère de la Santé et des Solidarités, service prévention, programme de santé et gestion des risques, sous-direction de la gestion des risques des milieux
- M. Gilles BOULANGER, directeur technique – Lyonnaise des eaux
- Mme Régine BREHIER, directrice – Ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de l'aménagement du territoire Direction de la recherche et de l'innovation, Commissariat général au Développement durable
- Mme Marie-Chantal CANIVENC, chercheur – UMR 1324 I.N.R.A.- Université de Bourgogne
- Pr. François CHAST, chef du service de Pharmacie Pharmacologie Toxicologie de l'Hôtel-Dieu
- M. André CICOLELLA, président – Réseau environnement santé (R.E.S.)
- M. Jean-Pierre CRAVEDI – I.N.R.A., UMR 1331 ToxAlim Toxicologie Alimentaire
- Mme Huguette DECHARIAUX, toxicologue, Direction générale de la Santé – Ministère de la Santé et des Solidarités, Sous-direction Prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation - Bureau environnement extérieur et produits chimiques
- M. Marc EDERY, directeur de recherche Cyanobactéries, Cyanotoxines et Environnement – Institut national de la santé et de la recherche médicale (I.N.S.E.R.M.)
- Mme Marie FAVET – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (A.N.S.E.S.)
- M. Patrick FLAMMARION, directeur scientifique – Office national de l'eau et des milieux aquatiques (O.N.E.M.A.)

- ▶ M. Jean-Paul GAUDILLIERE, directeur du Cermes 3 – Institut national de la santé et de la recherche médicale (I.N.S.E.R.M.)
- ▶ M. Dominique GOMBERT, directeur – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (A.N.S.E.S.)
Direction santé environnement travail
- ▶ M. Martin GUESPEREAU, directeur général – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (A.N.S.E.S.)
- ▶ M. Jean-Marie HAGUENOER, président de la commission santé-environnement – Académie nationale de pharmacie
- ▶ M. Arnaud JACQUET, directeur des affaires publiques – SOLVAY France
- ▶ Mme Nathalie JAS, historienne – I.N.R.A., Unité RITME
- ▶ M. Bernard JEGOU, directeur – GERHM I.N.S.E.R.M., U.625 Université de Rennes 1
- ▶ Pr. Pierre JOUANNET – Hôpital Cochin
- ▶ M. Philippe JUVIN, directeur adjoint chargé des biocides-REACH-CLP – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (A.N.S.E.S.), Direction des produits réglementés
- ▶ Pr. Gérard LASFARGUES, directeur général adjoint scientifique – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (A.N.S.E.S.)
- ▶ Dr. Joëlle LE MOAL, épidémiologiste – Institut de veille sanitaire (INVS)
- ▶ Dr. Patrick LEVY, médecin conseil – Union des industries chimiques (U.I.C.)
- ▶ M. Gabriel LIVERA – UMR967 I.N.S.E.R.M.-CEA-Université Paris Diderot/Paris7, Laboratoire de développement des Gonades
- ▶ M. Thierry MERCIER, directeur adjoint – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (A.N.S.E.S.)
- ▶ M. Lionel MOULIN, chef de la mission risques, environnement, santé Commissariat général au Développement durable – Ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de l'aménagement du territoire, Direction de la recherche et de l'innovation - Service de la recherche
- ▶ M. Olivier PERCEVAL, chargé de mission écotoxicologie – Office national de l'eau et des milieux aquatiques (O.N.E.M.A.)

- ▶ M. Jean-Marc PORCHER – Institut national de l’environnement industriel et des risques (I.N.E.R.I.S.), Unité évaluation des risques écotoxicologiques
- ▶ Mme Simone PUISEUX-DAO, présidente – Association pour la recherche en toxicologie (A.R.E.T.)
- ▶ Mme Marie-Monique ROBIN ; journaliste, écrivain
- ▶ M. Henri ROCHEFORT, membre de l’Académie de médecine
- ▶ Dr. Christophe ROUSSELLE, responsable de l’unité toxicologie – Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail (A.N.S.E.S.)
- ▶ Dr. Georges SALINES, épidémiologiste – Institut de veille sanitaire (I.N.V.S.)
- ▶ M. Gilles SERALINI, professeur de biologie moléculaire et président du conseil scientifique du Comité de recherche et d’information indépendantes sur le génie génétique (CRII-GEN)
- ▶ M. Remy SLAMA, chargé de recherche – I.N.S.E.R.M. U 823 Département oncogénèse et biotechnologie
- ▶ M. Alfred SPIRA, directeur – Hôpital de Bicêtre Service d’Epidémiologie I.N.S.E.R.M./INED/Paris XI U 569
- ▶ M. Hervé SUTY, directeur des centres R&D – VEOLIA Environnement
- ▶ Dr. Florence SUZAN, épidémiologiste – Institut de veille sanitaire (I.N.V.S.)
- ▶ M. Eric THYBAUD, responsable du Pôle "Dangers et impact sur le vivant" – Institut national de l’environnement industriel et des risques (I.N.E.R.I.S.), Direction des risques chroniques
- ▶ Dr. Michel URTIZBEREA, responsable service homologation – BASF
- ▶ Mme Hélène VALADE, directeur délégué en charge du développement durable – Lyonnaise des eaux

II. BRUXELLES ET INSTITUTIONS EUROPÉENNES

- ▶ Dr. Michael FLUH, chef d’unité produits chimiques, contaminants et pesticides – Commission européenne, Direction générale Santé
- ▶ M. Jürgen VOGELGESANG, chargé de mission sécurité d’utilisation des produits – Commission européenne, Direction de la Santé et des consommateurs

- M. Takis DASKALEROS, chef d'équipe sécurité de la santé et l'environnement – Commission européenne, Direction de la Santé et des consommateurs
- Mme Francesca ARENA, juriste produits chimiques, contaminants et pesticides – Commission européenne, Direction de la Santé et des consommateurs
- Mme Gwenole COZIGOU, directeur industries chimiques, métalliques, mécaniques, électriques et de la construction - Matières premières – Commission européenne Direction générale des entreprises et de l'industrie
- M. Graham WILLMOTT, chef d'unité produits chimiques - REACH – Commission européenne, Direction de la Santé et des consommateurs
- M. Eric LIEGEOIS, chargé de mission produits chimiques - Classification et produits spécifiques, concurrence – Commission européenne, Direction générale des entreprises et de l'industrie
- Mme Sabine LECRENIER, chef d'unité cosmétiques et dispositifs médicaux – Commission européenne, Direction de la Santé et des consommateurs

- Mme Carole BERTHELOT – SOLVAY
- M. Alexis BROUHNS, directeur général Europe et directeur général affaires publiques – SOLVAY
- M. Xavier COUDRY, responsable développement – SOLVAY France
- Mme Christine DEFOURNY, responsable produits santé, sécurité, environnement – SOLVAY
- M. Erik Van MIERT, toxicologue licence biochimie - toxicologie – SOLVAY
- M. Johan Van REGERMORTER, vice président directeur général adjoint affaires publiques – SOLVAY
- Mme Geneviève THIAUCOURT, coordinateur médical Europe du Sud – SOLVAY
- M. Richard THOMMERET, directeur des affaires environnementales et de la communication pour le PVC – SOLVAY
- Mme Maggie SAYAKALI, directeur – Comité européen des producteurs de plastiques et sous-traitants – ECPI

ANNEXE 2 – LETTRE DE SAISINE



COMMISSION
DES
AFFAIRES SOCIALES

LA PRÉSIDENTE

R É P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E

Monsieur Jean-Claude ETIENNE
Sénateur de la Marne
Premier Vice-Président de l'Opecst

Monsieur Claude BIRRAUX
Député de Haute-Savoie
Président de l'Opecst

Casier de la Poste
Palais du Luxembourg

Assemblée nationale
126, rue de l'Université
75 355 PARIS 07 SP

Paris, le 18 février 2010

REF : S/2010.031.1

Messieurs les Présidents, Chers Collègues,

La commission des affaires sociales du Sénat, que j'ai l'honneur de présider, va examiner prochainement une proposition de loi déposée par le groupe du RDSL visant à interdire le Bisphénol A dans les plastiques alimentaires. La préparation de ce rapport, confié à notre collègue Gérard Dériot, a conduit à se pencher, plus largement, sur la question des perturbateurs endocriniens et de leurs effets sur la santé.

C'est pourquoi, et afin de nous éclairer sur les mesures législatives qu'il conviendrait d'adopter sur ces questions, j'ai pensé que l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques pourrait utilement établir une étude portant sur l'état des recherches en cette matière.

En vous remerciant par avance de bien vouloir accueillir favorablement ma requête et en espérant qu'elle puisse être compatible avec votre programme de travail, je vous prie de croire, Messieurs les Présidents, Chers Collègues, à l'assurance de ma meilleure considération.

Bien accueillant

Muguette DINI