

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les effets de substances perturbatrices du système endocrinien sur la santé ont été suspectés à partir des années 1960 aux États-Unis. Ils ont été évoqués la première fois en 1991 lors de la conférence de Wingspread durant laquelle différents scientifiques internationaux se sont accordés pour considérer que des phénomènes affectant la reproduction et la santé de la faune et l'espèce humaine étaient liés à une « perturbation endocrinienne ». Cette hypothèse sera à l'origine de nombreuses études et réunions internationales qui permettront de faire progressivement émerger cet enjeu environnemental et de santé publique.

QUELQUES NOTIONS CLÉS

Une définition en construction

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), « 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 néfastes sur cet organisme ou sur ses descendants » (1).

Néanmoins, il n'existe pas, à ce jour, de définition réglementaire com-

POINTS CLÉS

- Des molécules soupçonnées d'avoir un potentiel effet de perturbateur endocrinien sont présentes dans notre environnement quotidien.
- Les niveaux de preuve de leur impact sur la santé sont aujourd'hui variables selon les molécules avec pour certaines d'entre elles, un faisceau de probabilité d'effets sur la santé reproductive, les troubles métaboliques et/ou la cancérogenèse. Aucune conclusion n'est généralisable à tous les perturbateurs endocriniens.
- Plusieurs de ces substances ont un effet cancérogène « avéré » ou « suspecté » pour l'homme.
- L'estimation des effets des perturbateurs endocriniens sur la santé soulève de nombreux défis méthodologiques.
- La stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens a pour objectif de réduire l'exposition de la population et de l'environnement aux perturbateurs endocriniens.

mune et officielle à l'ensemble de la législation européenne concernant les substances perturbatrices endocriniennes (cf. paragraphe 4).

D'ici 2021, l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail) est chargée d'établir une liste des substances pouvant présenter des propriétés perturbatrices endocriniennes, en se basant sur des listes et rapports existants et des études bibliographiques.

Des molécules identifiées comme présentant un potentiel perturbateur endocrinien sont présentes dans de nombreux produits de consommation courante (2) à l'instar :

- des dérivés phénoliques (**bisphénols, parabènes, halogéno-phénols**) qui se trouvent dans les contenants alimentaires (canettes, boîtes de conserve, bouteilles en plastique, pots de yaourts, films alimentaires), les cosmétiques (crèmes hydratantes, gels douche, shampoings, maquillage), les tickets de caisse, les lentilles de contact, les

désinfectants et dans l'alimentation (les conservateurs E 214 à E 219 sont des parabènes);

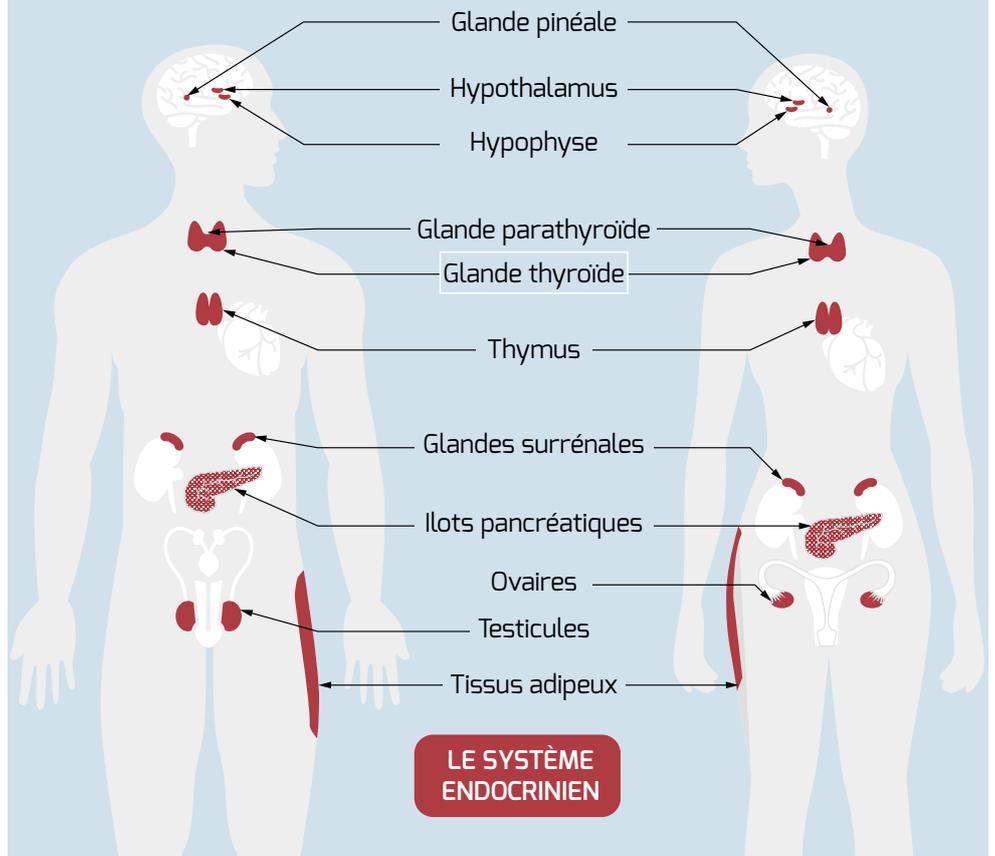
- **de certains pesticides (atrazine, éthylène thiourée)** utilisés dans l'agriculture, les jardins particuliers, le nettoyage urbain ou retrouvés dans l'alimentation non biologique;
- **des produits biocides** comme les anti-poux ou les traitements des animaux domestiques;
- **des retardateurs de flammes (polybromodiphényles)** présents dans les mousses pour les mobiliers, les tapis et les équipements électroniques;
- **des phtalates** présents dans les jouets en plastique, le vernis à ongles, les produits d'entretien, les barquettes alimentaires, les bouteilles en plastique et certains ustensiles de cuisine;
- **des alkylphénols (nonylphénols)** retrouvés dans les emballages plastiques, les lingettes jetables, les détergents, les lessives ou les cosmétiques.

De telles substances sont également retrouvées dans l'alimentation et dans l'environnement (eau, sols, air et végétaux).

Par exemple, les sols sont essentiellement pollués par les épandages de pesticides, d'engrais et de boues, les retombées des émissions de polluants aériens et les décharges d'ordures. Les eaux superficielles ou souterraines sont notamment contaminées par des pesticides, des hydrocarbures et des aérosols (ensemble de particules provenant entre autres des fumées issues de procédés industriels, de gaz d'échappement ou des poussières issues de feux agricoles). Dans le domaine de l'alimentation, la contamination

A QUOI SERT LE SYSTÈME ENDOCRINIEN ?

Le système endocrinien regroupe les glandes qui sécrètent des hormones : thyroïde, ovaires, testicules, hypophyse, pancréas... Libérées dans le sang, ces hormones agissent comme des messages chimiques naturels entre les différents organes du corps. Elles permettent de réguler certaines fonctions de l'organisme : la croissance, le métabolisme, le développement cérébral et sexuel, la reproduction, l'alimentation. Elles participent ainsi au bon fonctionnement et à l'homéostasie (équilibre) du corps humain.



peut, quant à elle, provenir de la migration de substances chimiques depuis l'emballage, de résidus hormonaux dans la viande ou de résidus de pesticides ou de métaux lourds (l'arsenic et l'antimoine sont des perturbateurs endocriniens suspectés) dans les viandes, poissons, céréales, fruits ou légumes.

De plus, certains perturbateurs endocriniens sont des composés solubles dans les corps gras : ils sont lipophiles, c'est-à-dire qu'ils se fixent sur le tissu adipeux, et peuvent facilement s'accumuler dans les graisses de différentes espèces et contaminer une grande partie de la chaîne alimentaire. Il s'agit du principe de bioaccumulation. Ces substances se retrouvent

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS / Fiches repères

ainsi encore plus concentrées dans les derniers maillons de la chaîne alimentaire (gros poissons par exemple).

C'est aussi le cas des polychlorobiphényles (PCB). Massivement utilisés entre 1930 et 1970 comme lubrifiants (turbines, pompes...) et dans la fabrication de transformateurs électriques et de condensateurs, ils sont désormais interdits du fait de leur caractère de polluants organiques persistants (POP). Cela signifie que ces substances se désagrègent très peu dans l'environnement et s'accumulent dans différents milieux, et en particulier le sol. L'alimentation constitue la principale source d'exposition aux PCB (90 % de l'exposition totale) qui sont surtout présents dans les produits d'origine animale: poissons, viande, œufs, produits laitiers.

Mode d'action

Les perturbateurs endocriniens agissent sur le système hormonal :

- soit directement: en interagissant avec les récepteurs cellulaires et en imitant l'action d'hormones naturelles ou encore en bloquant les récepteurs cellulaires, empêchant ainsi l'action des hormones;
- soit indirectement: en modifiant la production, le stockage, le transport, la diffusion et l'élimination des hormones naturelles.

Certaines caractéristiques d'action spécifiques aux perturbateurs endocriniens sont source de complexité pour l'étude de leur impact sur la santé (1):

- les composés concernés peuvent avoir des effets très différents selon les périodes de la vie. La période d'exposition la plus critique correspond ainsi à la vie embryonnaire et foetale, moment



FIGURE 1 : Les sources d'exposition

de grande vulnérabilité de l'être humain en construction, du fait du nombre très important de divisions cellulaires et de la différenciation active des cellules mettant en jeu des remaniements épigénétiques importants. Cependant, les effets peuvent ne pas se manifester avant l'âge adulte : il s'agit d'un mécanisme de toxicité différée par programmation ;

- les effets peuvent se manifester sur les générations suivantes, et non chez les parents exposés (effet transgénérationnel) ;
- la quantité d'hormones nécessaire au fonctionnement du système endocrinien étant extrêmement faible, la perturbation de celui-ci peut résulter d'une très faible concentration de substances : il s'agit des effets à faible dose associés parfois à une relation dose-réponse non monotone pour laquelle il est difficile de définir un seuil de toxicité ;
- de plus, il peut y avoir des interactions entre différents perturbateurs endocriniens qui agissent par des mécanismes variés (additifs, synergiques ou antagonistes). Les effets des différentes substances peuvent soit s'additionner, soit être potentialisés : il s'agit de l'effet cocktail.

Par ailleurs, les hormones peuvent agir, au cours du développement, via des processus d'épigénétique. L'épigénétique est définie comme les changements héréditaires affectant le programme génétique, mais ne dépendant pas de modifications génétiques de la séquence ADN (par exemple, méthylation de l'ADN ou modification des histones). Bien que les mécanismes qui sous-tendent ces effets constituent un domaine d'étude relativement nouveau, une des mani-

festations de la perturbation endocrinienne serait de modifier un sous-ensemble de mécanismes épigénétiques hormonodépendants (3).

Effets sur la santé

Les perturbations de l'homéostasie de l'organisme par ces substances peuvent avoir des répercussions diverses sur la santé humaine. Les altérations sur les fonctions de reproduction (baisse de la qualité du sperme, augmentation de la fréquence d'anomalies du développement des organes ou de la fonction de reproduction), l'abaissement de l'âge de la puberté, les cancers hormonodépendants, la perturbation du fonctionnement de la thyroïde, du développement du système nerveux et du développement cognitif, ou encore des troubles métaboliques tels que le diabète de type 2 et l'obésité sont celles qui font l'objet de plus d'études (4).

Les perturbateurs endocriniens présumés connus actuellement ne constituent, d'après l'OMS, que « la partie émergée de l'iceberg ». L'un des enjeux de recherche actuels est la mise au point de tests performants capables d'évaluer l'activité perturbatrice endocrinienne d'un grand nombre de substances chimiques, leurs sources, les différentes voies d'exposition et au final, de contribuer à déterminer leurs potentiels effets sanitaires.

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET RISQUE DE CANCERS

Le rôle de plusieurs substances ayant un potentiel de perturbation endocrinienne est à ce jour documenté (avéré ou suspecté) dans l'apparition de cancers hormonaux-dépendants (sein, utérus, prostate, testicules).

Ainsi, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a confirmé le caractère cancérigène certain (groupe 1) du/des :

- **diéthylstilbestrol (DES)** : médicament contenant des estrogènes de synthèse non stéroïdiens. Il a été utilisé en France entre 1948 et 1977, sous les noms de spécialités Distilbène®, Furostilboestrol® et Stilboestrol-Borne®, afin de tenter de prévenir les fausses couches et les accouchements prématurés chez les femmes enceintes. L'exposition au DES augmente le risque relatif (RR) de cancer du sein chez les femmes ayant pris du DES durant leur grossesse par rapport à celle n'en ayant jamais pris (5). Chez les filles des femmes exposées au DES pendant leur grossesse, le risque de cancer du vagin est également augmenté (6). La cancérogénicité du DES sur la prostate et le testicule est quant à elle suspectée (7) ;
- **traitements hormonaux de la ménopause (THM)**, qu'ils soient à base d'estrogènes seuls ou d'estroprogestatifs (combinaison d'estrogènes et de progestatifs) (8). Ainsi, les femmes prenant des THM estroprogestatifs ont un risque augmenté de cancer :
 - du sein, et ce risque augmente si la prise de THM a lieu depuis plus de 5 ans (9). Ce risque diminue ensuite 5 ans après l'arrêt de toute prise ;
 - de l'endomètre, et ce risque augmente pour une prise de THM supérieure à 5 ans (10). Les THM à base d'estrogènes seuls sont associés aux cancers de l'endomètre (11) et des ovaires (12). En 2015, en France, l'utilisation de THM a été responsable de plus de 3100 nouveaux cas de cancers du sein, de

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS / **Fiches repères**

l'endomètre et de l'ovaire chez les femmes âgées de 50 ans et plus. Cette même année, 3,4 % des femmes françaises âgées de 50 ans et plus utilisaient un THM, et 30,2 % étaient d'anciennes utilisatrices de THM. L'utilisation des THM a fortement diminué en France depuis 2003 (13);

– **contraceptifs oraux estroprogestatifs** qui sont associés à une augmentation du risque de cancer du sein. Le risque semble diminuer dans les 10 années suivant l'arrêt de la contraception (14). Une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus a également été décrite chez les utilisatrices de contraceptions orales, notamment pour les durées de prise prolongées, supérieures à 8 ans (15). Ces contraceptifs sont également un facteur de risque de cancer du foie. Ces risques sont cependant à pondérer avec les effets protecteurs des contraceptifs sur le risque de cancers de l'endomètre (16) et de l'ovaire (17). Au total, la pilule serait en cause dans la survenue de 600 cas de cancer du sein et du col de l'utérus par an et éviterait 2500 cas de cancers de l'endomètre et des ovaires (13). Les pilules à base de progestatifs seuls ne semblent pas associées au risque de cancer (18).

À noter que certaines substances ayant des propriétés de perturbateurs endocriniens ont également un effet cancérigène avéré sur des localisations non endocriniennes. Il s'agit notamment des dioxines dont la dioxine 2, 3, 7, 8 TCDD dite dioxine Seveso, considérée comme cancérigène chez l'homme, tous organes confondus. Le benzo[a]pyrène est également considéré comme cancérigène de par ses propriétés génotoxiques (19). L'exposition aux poly-

chlorobiphényles (PCB) est quant à elle impliquée dans le développement de mélanomes malins (20). Le formaldéhyde est quant à lui impliqué dans la survenue de leucémie, et notamment de leucémie myéloïde (21).

D'autres encore ont été classées comme potentiellement cancérigènes (classés 2A ou 2B par le CIRC) comme :

- **les PCB** dans la survenue du cancer du sein et du lymphome malin non hodgkinien (20);
- **les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)** dont trois sont classés cancérigènes probables (groupe 2A du CIRC) et 11 autres sont classés cancérigènes possibles (groupe 2B) pour le poumon, la vessie et la peau (19);
- **les phtalates** ont un rôle controversé dans la survenue de cancers, notamment dans les tumeurs du foie ou du testicule (2);
- **certains pesticides organochlorés** comme :
 - le chlordécone : cette substance a été classée cancérigène possible (2B) par le CIRC en 1979.

Le chlordécone est un insecticide et perturbateur endocrinien largement utilisé dans les Antilles françaises entre 1973 et 1993 pour combattre le charançon du bananier. Très stable dans l'environnement, il est toujours à l'origine d'une pollution des sols et des eaux et peut contaminer certaines denrées animales et végétales. En 2010, les auteurs d'une étude (22) suggèrent un lien de causalité entre la survenue du cancer de la prostate et l'exposition au chlordécone, en convenant que leur étude ne permet pas de la démontrer :

« en tenant compte de la plausibilité biologique, les résultats suggèrent l'existence d'une relation causale entre l'exposition au chlordécone et le risque de survenue du cancer de la prostate. Cette association pourrait être influencée par le patrimoine génétique individuel, ainsi que par les facteurs environnementaux tels l'alimentation ou le mode de vie ».

- le DDT (ou 1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophényle) éthane) : est un insecticide désormais interdit et classé « probablement cancérigène pour l'homme » (Groupe 2A) par le CIRC (23) : en effet, des associations positives ont été retrouvées chez l'être humain entre DDT et cancer du foie, du testicule, du sein et lymphome malin non hodgkinien. Les preuves expérimentales chez l'animal confirment le caractère cancérigène de cette substance.

Les perturbateurs endocriniens pourraient également avoir une action indirecte sur l'incidence des cancers par l'intermédiaire d'une augmentation de la fréquence de certains facteurs de risque de cancers dans la population comme le surpoids, l'obésité, la cryptorchidie ou la puberté précoce (24).

MESURE DE L'EXPOSITION DE LA POPULATION

Les expositions des individus aux substances pouvant être des perturbateurs endocriniens sont de plus en plus documentées grâce à plusieurs études nationales¹ et européennes² de biosurveillance. Elles intègrent le suivi de la présence de biomar-

1. Étude longitudinale française depuis l'enfance (ELFE), Étude de Santé sur l'Environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (ESTEBAN).
2. Human Bio Monitoring for European Union (HBM4EU).

queurs d'imprégnation aux pesticides, perfluorés et polybromés, dioxines et PCB, phtalates et bisphénol A dans la population générale.

La mesure de ces expositions s'attache à détecter :

- de nombreuses substances;
- à de faibles doses;
- de façon continue (en dehors des accidents industriels comme lors de l'explosion d'une usine de pesticides à Seveso par exemple);
- à des périodes de vie ou dans des milieux particuliers.

Les derniers résultats de l'étude de l'alimentation totale (EAT) menée par l'Anses (25), ont été publiés en 2011 avec près de 20 000 produits alimentaires collectés sur l'ensemble du territoire métropolitain et 445 substances analysées dont certains perturbateurs endocriniens comme les dioxines et les PCB. En 2010, l'EAT a ciblé de manière spécifique les enfants de moins de 3 ans et a analysé 670 substances (26). Parmi celles-ci, des substances ou familles de substances ont été jugées préoccupantes, dont certaines soupçonnées d'avoir des effets de perturbateurs endocriniens (dioxines, furanes et polychlorobiphényles). L'Anses conclut qu'il apparaît indispensable de mettre en place ou de renforcer des actions afin de diminuer l'exposition de la population infantile à ces substances.

La cohorte Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance) s'attache à suivre, pendant 20 ans, 18 000 enfants nés en 2011, via des entretiens par questionnaires et des prélèvements réalisés aux différents âges de l'enfant. Des mesures sont également réalisées chez les femmes

enceintes (sous-échantillon de 4 145 femmes enceintes), permettant de documenter l'exposition et l'imprégnation du corps humain à différentes substances chimiques et d'évaluer l'impact de ces expositions sur la santé et le développement de l'enfant. Des premiers résultats de cette cohorte sont disponibles depuis fin 2017 et présentent les données d'imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011 (27). Ainsi, 74 % des femmes enceintes de l'échantillon sont imprégnées par du bisphénol A, 100 % par des phtalates et 100 % par des pesticides comme les pyrèthrinoides. Les résultats de l'étude confirment, d'après Santé publique France, « les sources d'exposition connues aux polluants mesurés : consommations alimentaires, consommation de tabac, utilisation de produits d'hygiène et cosmétiques, utilisation domestique de pesticides, etc. ». L'agence recommande par ailleurs de conduire des travaux supplémentaires afin d'identifier des valeurs d'imprégnation critiques potentiellement associées à des effets sanitaires.

Plusieurs autres cohortes françaises³ étudient les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé, en incluant notamment des femmes enceintes puis leurs enfants. Ces études s'inscrivent donc dans le temps long. Des résultats sont déjà disponibles et mettent en lumière l'effet de certains perturbateurs endocriniens sur la croissance fœtale (28).

Actuellement, la surveillance épidémiologique à l'échelle nationale des effets sanitaires des perturbateurs endocriniens repose sur les indica-

teurs de la santé reproductive humaine (syndrome de dysgénésie testiculaire et puberté précoce) (29).

Au niveau européen, l'étude HBM4EU (Human BioMonitoring for Europe) est un effort conjoint de 28 pays européens, de l'Agence européenne pour l'environnement et de la Commission européenne. C'est une initiative qui coordonne et fait progresser la biosurveillance humaine en Europe. HBM4EU apporte des preuves de l'exposition réelle des citoyens aux produits chimiques et des effets possibles sur la santé afin de soutenir l'élaboration des politiques européenne.

L'exposition en milieu du travail

En milieu professionnel, les sources d'exposition aux substances pouvant avoir des effets de perturbateur endocrinien peuvent être présentes à des fréquences et des niveaux supérieurs à ceux connus pour la population générale. C'est pourquoi, depuis 2016, la liste des agents chimiques étudiée dans le cadre de l'enquête Sumer⁴ sur les expositions professionnelles a été actualisée et de telles substances y ont été incluses. Une nouvelle vague d'enquête est en cours.

Par ailleurs, il est interdit d'affecter ou de maintenir les femmes enceintes et les femmes allaitantes à des postes de travail les exposant aux substances identifiées comme toxiques pour la reproduction⁵. Pour le moment, les substances concernées regroupent les agents chimiques qui satisfont aux critères de classification pour la toxicité vis-à-vis de la reproduction de catégorie 1A, 1B, ou ayant des effets sur ou via l'allaitement⁶ comme certains dérivés des hydrocarbures aromatiques⁷.

3. Étude PELAGIE : mise en place en 2002 en Bretagne, l'étude EDEN depuis 2003, l'étude SEPAGES dans la région de Grenoble, depuis 2015, l'étude TIMOUN depuis 2005 en Guadeloupe.
 4. Enquête de Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels.
 5. Article D. 4152-10 du Code du travail
 6. Critères définis à l'annexe I du règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008.
 7. Dérivés nitrés et chloronitrés des hydrocarbures benzeniques; dinitrophenol; aniline et homologues, benzidine et homologues, naphthylamines et homologues.

Un défi : améliorer l'évaluation des risques sanitaires

Les perturbateurs endocriniens sont susceptibles d'agir sur la cancérogenèse via différents mécanismes complexes : ils peuvent entre autres, agir comme promoteurs de tumeurs (exemple du Distilbène qui a montré que les perturbateurs endocriniens peuvent agir très tôt au cours du développement), par mutagenèse, modification épigénétique ou encore en modulant l'activité transcriptionnelle des récepteurs hormonaux, qu'ils soient nucléaires ou membranaires (30). Les particularités d'action des perturbateurs endocriniens (cf. paragraphe « Mode d'action ») complexifient l'étude de leurs effets sur la survenue ou la promotion de cancers et remettent en cause les méthodes d'analyses toxicologiques et épidémiologiques classiques.

L'exposition ubiquitaire de la population à ces substances constitue également un défi méthodologique supplémentaire : la comparaison avec un groupe contrôle non exposé devient en effet très difficile.

Excepté pour les situations d'exposition accidentelle (type Seveso en Italie) ou professionnelles, il est difficile de mesurer avec fiabilité la nature et les quantités de composés chimiques environnementaux ayant pu entraîner l'initiation et la promotion de processus cancérogènes (2).

De plus, le défi de l'évaluation des effets des perturbateurs endocriniens sur la santé rencontre celui de l'appréhension du concept d'exposome (31) qui a pour ambition de considérer l'impact de l'ensemble des expositions (y compris les fac-

teurs liés au mode de vie : nutrition, addiction, profession) auquel est soumis un individu jusqu'à sa mort, et ce dès la période prénatale. Cette approche se veut être un complément de l'approche via le génome en prenant en compte des mesures des expositions environnementales de façon globale. Cependant, développer des outils de mesures fiables et individuelles pour décrire un historique d'exposition aussi important est difficile, l'exposome étant une entité extrêmement variable et dynamique qui évolue tout au long de la vie de l'individu. De plus, il est complexe de prédire un effet global unique issu d'une exposition à plusieurs molécules. L'ensemble de la population étant exposé et imprégné par de nombreuses substances chimiques (27), il est très difficile d'isoler et de quantifier l'impact individuel de chaque composé chimique environnemental ayant pu entraîner l'initiation et/ou la promotion de processus cancérogènes. Aux effets individuels des molécules peuvent s'ajouter d'éventuels effets d'addition, de synergie ou d'antagonisme entre molécules, d'autant plus que certains produits s'accumulent dans le corps.

De nouvelles perspectives et pistes de recherche se mettent en place afin notamment de déterminer les effets des interactions entre substances, les effets des faibles doses chroniques et de prendre en compte les possibilités offertes par les nouvelles technologies « -omiques » (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, épigénomique) et l'intelligence artificielle, notamment via l'utilisation des données massives, ou « big data ».

ACTIONS ENGAGÉES PAR LES POUVOIRS PUBLICS

Mis en place en 2005, le Programme national de recherches sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE) a pour objectif de soutenir des recherches fondamentales et appliquées en appui à l'action publique sur les questions ayant trait à la perturbation endocrinienne.

Une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) existe en France depuis 2014, plaçant la France comme un des pays pionniers à l'échelle européenne sur cette thématique, avec la Suède et le Danemark. Cette stratégie a pour objectif principal de réduire l'exposition de la population et de l'environnement aux perturbateurs endocriniens. La deuxième Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2) 2019-2022 s'articule autour de trois axes :

- protéger la population, former, informer ;
- prévenir l'imprégnation de l'environnement ;
- améliorer les connaissances.

Le plan interministériel « Priorité Prévention » de mars 2018 prévoit que Santé publique France propose un site destiné à accompagner les futurs et jeunes parents en mettant à leur disposition des outils pour disposer d'un environnement relationnel stable et réactif, des environnements physiques, chimiques construits sûrs et favorables à la santé ainsi qu'une alimentation saine et équilibrée.

L'amélioration de l'évaluation des substances perturbatrices endocriniennes, ainsi que la surveillance des indicateurs d'exposition et des effets sanitaires associés sont également des axes forts de cette stratégie.

En particulier, l'Anses voit son rôle d'évaluation des substances renforcé, avec 9 substances évaluées chaque année. L'agence devra également mettre à disposition une liste des substances présentant des propriétés perturbatrices endocriniennes, selon que ces propriétés soient avérées, présumées, ou suspectées. Elle devra pour cela définir une méthodologie d'identification et de priorisation des substances.

Un cadre européen complexe pour encadrer les produits chimiques

L'encadrement des produits chimiques relève avant tout de l'échelon européen. Les perturbateurs endocriniens sont présents dans des produits de consommations de différentes natures relevant ainsi de réglementations diverses (notamment, le règlement n° 1935/2004 pour les contenants alimentaires et le règlement n° 1223/2009 pour les cosmétiques).

Actuellement, seuls les règlements sur les produits phytopharmaceutiques et biocides prévoient explicitement le principe d'exclusion des substances présentant des effets perturbateurs endocriniens⁸.

Le cadre juridique européen qui s'applique aux substances chimiques dont les perturbateurs endocriniens comprend ainsi :

- une réglementation généraliste : règlements REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) et CLP (Classification, Labelling, Packaging);
- les réglementations sectorielles : cosmétiques, produits en contact avec les denrées alimentaires, dispositifs médicaux, jouets;
- la réglementation relative à l'eau.

Le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) concerne l'enregistrement, l'évaluation, et l'autorisation des substances chimiques produites ou importées, existantes ou nouvelles, à partir d'un volume annuel supérieur à une tonne.

Le règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging) est commun à toutes les substances chimiques ou non, commercialisées sur le territoire européen. Son objectif est de s'assurer que les dangers présentés par les substances sont clairement communiqués aux travailleurs et aux consommateurs européens grâce à la classification et à l'étiquetage des produits.

Une harmonisation des réglementations sectorielles européennes et de la définition même des critères définissant les perturbateurs endocriniens est un point crucial en cours de discussion à la Commission européenne. Dans un arrêt du 16 décembre 2015, le Tribunal de l'Union européenne a condamné la Commission européenne pour son incapacité à définir ces critères dans le temps imparti, puisqu'ils étaient attendus pour 2013.

Certains États (Suède et Danemark, Pays-Bas), dont la France via l'Anses, soutiennent les principes suivants (32):

- homogénéiser la définition et les critères d'identification des perturbateurs endocriniens dans toutes les réglementations sectorielles (pesticides, biocides, cosmétiques, alimentation, dispositifs médicaux, jouets);
- permettre l'émergence de critères afin de différencier les perturbateurs endocriniens en catégories, selon que le danger est « avéré » ; « présumé » ou « suspecté » ;

- prendre en compte dans la définition uniquement les dangers intrinsèques des substances; les éléments socio-économiques ne devant intervenir qu'ultérieurement, au stade de la mesure de gestion;
- ne pas prendre en compte la notion de « puissance » (potency), car elle est incompatible avec le phénomène d'effets à très faible dose et avec les courbes « dose-réponse non monotone ».

8. Règlement délégué (UE) 2017/2100 de la Commission (JO L 301 du 17.11.17, p. 1) et règlement (UE) 2018/605 de la Commission (JO L 101 du 20.4.2018, p. 33).

FOCUS SUR LE BISPHÉNOL A

QU'EST-CE QUE LE BISPHÉNOL A ?

Le bisphénol A (ou BPA) est un perturbateur endocrinien pour la santé humaine officiellement reconnu par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) depuis 2017. Même à de faibles niveaux d'exposition au BPA, les études scientifiques font état d'effets sanitaires avérés chez l'animal et suspectés chez l'homme. Il serait responsable de troubles de la reproduction, et d'effets cancérigènes, notamment sur la glande mammaire animale (38). Les résultats chez l'animal ne peuvent cependant être extrapolés directement à l'homme.

QUELLE EST LA RÈGLEMENTATION FRANÇAISE ?

Par précaution, la loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 a interdit le bisphénol A dans les contenants destinés aux enfants de moins de trois ans, notamment dans les biberons. Cette loi interdit également les colerettes de tétines, de sucettes et les anneaux de dentition pour bébés contenant ce produit.

Puis en 2015, l'interdiction du BPA a été étendue à tous les contenants alimentaires. Dans l'état actuel des connaissances, l'Anses n'encourage pas l'utilisation d'autres bisphénols en substitution du BPA (34).

OÙ TROUVAIT-ON LE BPA ?

Le BPA est largement utilisé dans la fabrication des matières plastiques. Il était notamment présent dans les contenants ou ustensiles alimentaires avant la mise en œuvre de la réglementation française : l'alimentation contribuait avant 2015 à plus de 80 % de l'exposition de la population au BPA.

LE RÈGLEMENT EUROPÉEN SUR LE BPA

La présence du bisphénol A est interdite dans les biberons et autres contenants destinés aux nourrissons et enfants en bas âge au niveau européen depuis 2011.

Un règlement européen de 2018 renforce les restrictions applicables au BPA dans les matériaux en contact avec les aliments⁹. Il abaisse la limite de migration spécifique de 0,6 à 0,05 milligramme de BPA par kilogramme de denrées alimentaires (mg/kg).

Cette valeur est actualisée au regard de la nouvelle dose journalière tolérable de 4 µg/kg de poids corporel par jour, fixée par l'Autorité européenne de sécurité des aliments en décembre 2014.

Le règlement, qui est applicable depuis le 6 septembre 2018, étend cette restriction aux matériaux utilisés dans les vernis et revêtements utilisés pour tapisser les boîtes de conserve alimentaires. La Commission européenne se rapproche ainsi de la position de la France.

L'Anses considère que certaines situations d'exposition de la femme enceinte au bisphénol A à travers le contact cutané répété avec du papier thermique des tickets de caisse sont à risque pour l'enfant à naître (39). La France a donc déposé un dossier auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) en janvier 2014 pour protéger ces populations vulnérables. Ainsi, un règlement de la Commission européenne de 2016¹⁰ interdit la mise sur le marché du BPA dans le papier thermique (qui compose les tickets de caisse) à une concentration égale ou supérieure à 0,02 % à compter du 2 janvier 2020.

9. Règlement (UE) 2018/213 de la Commission du 12 février 2018 relatif à l'utilisation du bisphénol A dans les vernis et les revêtements destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires et modifiant le Règlement (UE) no 10/2011 en ce qui concerne l'utilisation de cette substance dans les matériaux en matière plastique entrant en contact avec des denrées alimentaires.

10. Règlement (UE) 2016/2235 de la Commission du 12 décembre 2016 modifiant l'annexe XVII du Règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), en ce qui concerne le bisphénol A.

Quels conseils de précaution délivrer à la population pour réduire son exposition aux perturbateurs endocriniens ?

En réponse aux inquiétudes que peut ressentir la population, et par principe de précaution, il est possible de délivrer certains conseils pour réduire l'exposition aux substances chimiques et notamment aux perturbateurs endocriniens (33). Certaines recommandations émises par les pouvoirs publics permettent dès à présent de réduire son exposition aux perturbateurs endocriniens selon les différentes voies d'exposition :

Voie alimentaire

Les nombreux travaux menés sur le bisphénol A et ses dérivés ont montré que l'alimentation représentait 80 % de l'exposition de la population à cette substance (34). Par précaution et dans un souci de cohérence des politiques publiques sanitaires et environnementales, les repères nutritionnels de Santé publique France (35) recommandent désormais de :

- privilégier les aliments d'origine biologique ;
- privilégier le « fait maison » en utilisant des produits frais ou des aliments surgelés non préparés comme des légumes nature ou des filets de poisson nature ;
- éviter les plats préparés et les autres produits ultra-transformés comme les biscuits, les barres chocolatées, les encas sucrés et salés, les sodas.

En plus d'être gras, sucrés ou salés, ces produits contiennent de nombreux additifs (colorants, émulsifiants, conservateurs, exhausteurs de goût, arômes...). Santé publique France recommande donc de privilégier les aliments sans additifs ou avec la liste la plus courte d'additifs ;

- éviter de chauffer des aliments ou de mettre des aliments chauds dans des contenants en plastique ;
- ne pas consommer plus de deux fois par semaine du poisson : varier les espèces de poissons et limiter sa consommation d'anguille, barbeau, brème, carpe, silure (36).

Voie aérienne

D'après l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur, un individu en France passe en moyenne 80 % de son temps dans des environnements clos (domicile, locaux de travail, école, transports). Or, l'air intérieur est pollué, notamment par des substances chimiques pouvant avoir des effets perturbateurs endocriniens émis par différentes sources (mobilier, moquette, objets de décoration, produits d'entretien, peintures, parfums d'intérieur...).

Afin de réduire la pollution de l'air intérieur, Santé publique France recommande (37) :

- d'aérer au moins 10 minutes par jour son logement, quelle que soit la période de l'année; cette aération

doit être plus importante lors de travaux de bricolage, de cuisine, de ménage, de douche et de bain ;

- de limiter l'usage en nombre et en quantité des produits d'entretien ;
- de respecter les conditions d'utilisation des produits d'entretien ;
- de ne jamais mélanger plusieurs produits d'entretien ;
- d'éviter les sources de polluants de l'air intérieur (diffuseurs d'odeurs, sprays, encens, bougies parfumées, vaporisateurs de parfums).

Tous ces conseils s'appliquent particulièrement à des publics plus fragiles comme les femmes enceintes et les jeunes enfants. Cependant, certaines recommandations spécifiques s'ajoutent :

- limiter l'exposition des femmes enceintes et des jeunes enfants aux produits chimiques (travaux de peintures, pesticides domestiques, produits d'entretien, produits cosmétiques, bougies et encens) ;
- préférer les produits d'entretien comme le vinaigre blanc, le bicarbonate de soude et le savon noir ;
- utiliser le moins possible de crèmes et cosmétiques sur la femme enceinte et le nourrisson ;
- éviter les parfums et produits parfumés ;
- éviter les teintures pour cheveux, y compris les teintures dites « naturelles » comme le henné.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS. State of the Science of Endocrine disrupting chemicals. 2012.
2. Inserm. Expertise Collective: Cancer et environnement. 2008.
3. Inserm. Expertise Collective: Reproduction et environnement. 2011.
4. Slama R et al. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection. 2019.
5. Colton T et al. Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Further follow-up. JAMA. 1993 Apr 28;269(16):2096-100.
6. Newbold RR et al. Prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES). Fertil Steril. 2008 Feb;89(2 Suppl):e55-6.
7. Schragger S et al. Diethylstilbestrol exposure. Am Fam Physician. 2004;69(10):2395-400.
8. INCa. Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers – Etat des lieux et des connaissances, 2015.
9. Fournier A et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. Breast Cancer Res Treat. 2014;145(2):535-43.
10. Fournier A et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992–2008. Am J Epidemiol. 2014;180(50):508-17.
11. Beral V et al. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2005;365(9470):1543-51.
12. Collaborative Group on Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet. 2015;385(9980):1835-42.
13. CIRC. La fraction de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine 2018.
14. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet. 1996;347(9017):1713-27.
15. Hannaford PC et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. BMJ. 2007;335(7621).
16. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. Lancet Oncol. 2015;16(9):1061-70.
17. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet. 2008;371(9609):303-14.
18. Samson M et al. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2016;155(1):3-12.
19. CIRC. Chemical Agents and Related Occupations 2012.
20. CIRC. Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls 2016.
21. CIRC. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol Biphenyls 2006.
22. Multigner L et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. J Clin Oncol. 2010;28(21):3457-62.
23. CIRC. DDT, Lindane, and 2,4-D. 2018.
24. Endocrine Society. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocrine Reviews. 2015;36(36):E1-E150.
25. Anses. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). 2011.
26. Anses. Étude de l'alimentation totale infantile (EATI). 2016.
27. Santé publique France. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011 - volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe. 2017.
28. Philippat C et al. Prenatal exposure to phenols and growth in boys. Epidemiology. 2014;25(5):625-35.
29. Santé publique France. Santé reproductive et perturbateurs endocriniens. 2018.
30. Académie Nationale de Médecine. Perturbateurs endocriniens et cancers. Analyse des risques et mécanismes, propositions pratiques. Bull Acad Natle Méd. 2011;195(8).
31. Barouki R et al. Integration of the human exposome with the human genome to advance medicine. Biochimie. 2018;152:155-8.
32. CGEDD n° 011609-01 In-eCn. La stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens – Evaluation de la mise en œuvre et propositions d'évolution. 2017.
33. INRS. Perturbateurs endocriniens 2018.
34. Anses. Substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens - Composés de la famille des bisphénols: bisphénols M, S, B, AP, AF, F et BADGE. 2013.
35. Santé publique France. Recommandations relatives à l'alimentation, à l'activité physique et à la sédentarité pour les adultes. 2019.
36. Anses. Poissons et produits de la pêche: synthèse des recommandations de l'Agence. 2013.
37. Santé publique France. Guide la pollution de l'air intérieur. 2016.
38. Anses. Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. 2013.
39. Anses. Proposition de restriction au titre du règlement REACH: « Le Bisphénol A dans le papier thermique » 2014.

LIEN UTILE :

INCa : e-cancer.fr

AUTEURS

- **Dr Alice Desbiolles** (département prévention, Pôle Santé publique et soins)
- **Julie Gaillot** (département prévention, Pôle Santé publique et soins)

RELECTEURS

- **Pr Robert Barouki**, Unité UMR-S 1124 Inserm-Université Paris Descartes « Toxicologie Pharmacologie et Signalisation Cellulaire » et Service de Biochimie Métabolomique et Protéomique, Hôpital Necker Enfants Malades
- **Sébastien Denys**, directeur, préfigurateur de la Direction santé-environnement-travail, Santé publique France
- **Agnès Verrier**, chargée d'expertise en santé environnement, Direction de la prévention et de la promotion de la santé, Santé publique France