

Les perturbateurs endocriniens, kézaco ?

Résumé

Les perturbateurs endocriniens ont fait l'objet d'articles nombreux qui ont généré une méfiance et une inquiétude du public vis-à-vis de produits mal connus et pourtant présents dans beaucoup d'éléments de notre vie quotidienne ; la manière de traiter ces problèmes a illustré de fortes divergences entre les Etats au sein de l'Union Européenne. Le présent article vise à mieux faire comprendre les éléments de ce débat en partant de la connaissance de notre système endocrinien, des produits susceptibles d'en perturber le bon fonctionnement, de l'état des connaissances sur la présence et nocivité de ces matières actives pour l'environnement et la santé et enfin des réglementations actuelles et moyens de prévention individuelle. Ces controverses illustrent aussi les difficultés à trouver des voies d'accord entre de grands groupes industriels disposant de moyens d'expertise et de lobbying puissants et des Etats qui n'ont pas su créer les moyens d'une contre-expertise indépendante à la hauteur des enjeux. L'auteur fait en conclusion quelques propositions susceptibles d'améliorer la situation.

Mots clés associés

vie quotidienne | innovation, sciences et techniques | milieux, ressources, biodiversité | risques, santé, précaution | agriculture, alimentation | conventions internationales | eau | micropolluants | perturbateur endocrinien | pesticides | pollutions | santé

Auteur

Duchemin, Jean

Ingénieur chimiste (ENSCP-Paris) et ingénieur sanitaire (ENSP-Rennes), Il a été successivement en poste comme ingénieur sanitaire en DDASS pour le Ministère de la santé, puis expert eau & santé à la DG Environnement de la Commission européenne et enfin à l'Agence de l'eau Seine-Normandie.

Ces fonctions l'ont conduit à rédiger ou à coordonner plusieurs guides sur les relations eau-santé (micro-algues toxiques, guide pratique micropolluants, guide « profils » de vulnérabilité baignades et zones conchylicoles). Il est membre de l'Académie de l'Eau.

Sommaire

- [A. Perturbation endocrinienne, un problème vraiment nouveau ?](#)
- [B. Mais tout d'abord, qu'est-ce que le système endocrinien ?](#)
- [C. Quels sont les outils des « perturbateurs » pour désorganiser le concert des glandes endocrines et le ballet des organes récepteurs ?](#)
- [D. Quelle définition au final pour les « perturbateurs endocriniens », quels effets et quels champs d'action ?](#)
- [E. Mais alors quels produits, quels principaux effets détectés, quelles sources d'exposition ?](#)
- [F. Si les perturbateurs endocriniens agissent à des concentrations aussi faibles, et la palette des effets à rechercher est si complexe, de quels moyens d'étude et d'analyse dispose-t-on ?](#)
- [G. Et face à tous ces dangers, quelle réglementation et quelle prévention, à l'échelle européenne, nationale et individuelle ?](#)
- [En guise de conclusion](#)

- [Bibliographie](#)

A. Perturbation endocrinienne, un problème vraiment nouveau ?

Certes non ! Dès les années 1850, on avait remarqué un excès de goitre (gonflement de la thyroïde) accompagné de crétinisme dans les populations de montagne et autres régions à sol pauvre en **iode**.

Cela fait un demi-siècle qu'on a remarqué, par exemple avec le **DDT** et autres pesticides organochlorés, très persistants et bioconcentrables, que les alligators de lacs pollués avaient des organes sexuels anormaux (lac Apopka aux USA...), que les oiseaux de proie dans les zones agricoles intensives traitées avaient des œufs aux coquilles amincies d'un tiers, qui cassaient à la ponte (cf. travaux et livre de Rachel Carson, *Le printemps silencieux*, en 1962), que les vautours indiens à qui on laissait les cadavres de bétail mais aussi humains dans des tours sacrées (Parsis) étaient empoisonnés par ces produits et des **médicaments** (comme le diclofénac). Il a néanmoins fallu attendre 20 ans chez nous entre ces constats et l'interdiction du DDT, sous la pression des lobbies de fabricants et usagers agricoles pour retarder ces interdictions ; entre temps nos buses, éperviers et faucons auraient bien pu disparaître !

*



Egalement à la fin des années 70, on constate l'impact du **TBT** qui masculinise les femelles de nuelles (coquillage proche du bigorneau).

Chez l'homme, on constatera l'impact terrible des défoliants américains au Vietnam (« agent orange » avec impuretés de type **dioxines**), 80 000 T épanchées sur cultures et forêts du pays entre 1961 et 1971, plus d'un million d'habitants impactés, sur 3 générations : cécité, diabète, malformations congénitales... 40 000 vétérans GI exposés ont été indemnisés par Monsanto et Dow Chemical en 1984, mais les USA n'ont toujours pas reconnu les torts causés aux habitants eux-mêmes (y compris au Laos et Cambodge voisins)..

- Au Japon, à partir de 1932, l'usine Chisso à Minamata rejette à la mer des tonnes de **mercure**, utilisé comme catalyseur. En 1949, les chats, amateurs de poisson se jettent à la mer, puis dans les années 50, ces troubles neurologiques et des malformations congénitales s'étendent aux pêcheurs et à leurs enfants, et au reste de la population locale (13 000 malades reconnus, le double en attente de décision), le méthyl mercure concentré via les poissons venant bloquer le sélénium indispensable au fonctionnement de la thyroïde, et donc au développement et au bon fonctionnement de tout le système nerveux.
- années 80-90 : de multiples alertes portent sur les **PCB, dioxines et furanes**, avec des effets à retardement ou trans-générationnels qui ne se manifesteront pleinement, hélas, que des années après l'exposition :
 - à Yusho au Japon, plusieurs milliers de personnes ayant ingéré du riz avec huile contaminée aux PCB, auront des enfants avec os raccourcis, calcification irrégulière des dents, etc..
 - des études sur enfants et femmes de pêcheurs de la Baltique, comparés à leurs homologues de mer du Nord, montrent une forte imprégnation en PCB liée aux morues de Baltique très contaminées, avec

des conséquences sur le développement osseux mais aussi neurologique, immunitaire des enfants, et plus d'ostéoporose chez les mères. (cf. études « POP – Cycling Baltique », années 2000).

- des constats similaires sont faits auprès des tribus Inuits du Canada, dont les enfants deviennent sanitaire­ment fragiles et ne répondent plus aux vaccins, leur système immunitaire étant affecté par les PCB accumulés dans les graisses de chair de phoques et poissons gras dont ils se nourrissent, PCB qui vont perturber les fonctions de leur thyroïde.
- Du côté des médicaments, le **DES** (ou **distilbène**) auquel 3 millions de femmes furent exposées aux USA des années 1940 à 1970, a montré dès 1970 des cancers vaginaux induits chez les filles exposées in utero, ainsi que des effets tératogènes et organes sexuels anormaux, et chez les garçons des effets comme obésité, cryptorchidie (non-descente d'un testicule dans la bourse), hypogonadisme et autres troubles sexuels – y compris identité de genre -, et ce sur plusieurs générations.

Graves également, chez les enfants de mères exposées avant et pendant la grossesse, les troubles psychologiques et psychiatriques induits : violence, obsessions, schizophrénie, bipolarité, suicide : sur une cohorte d'un millier d'enfants exposés via leur mère, 66 % avaient fait une tentative de suicide et 33 l'avaient réussi, pour aucun chez les 180 enfants non exposés pris en groupe témoin. cf. *M.O. Soyler. CNRS Univ. Paris VI.*

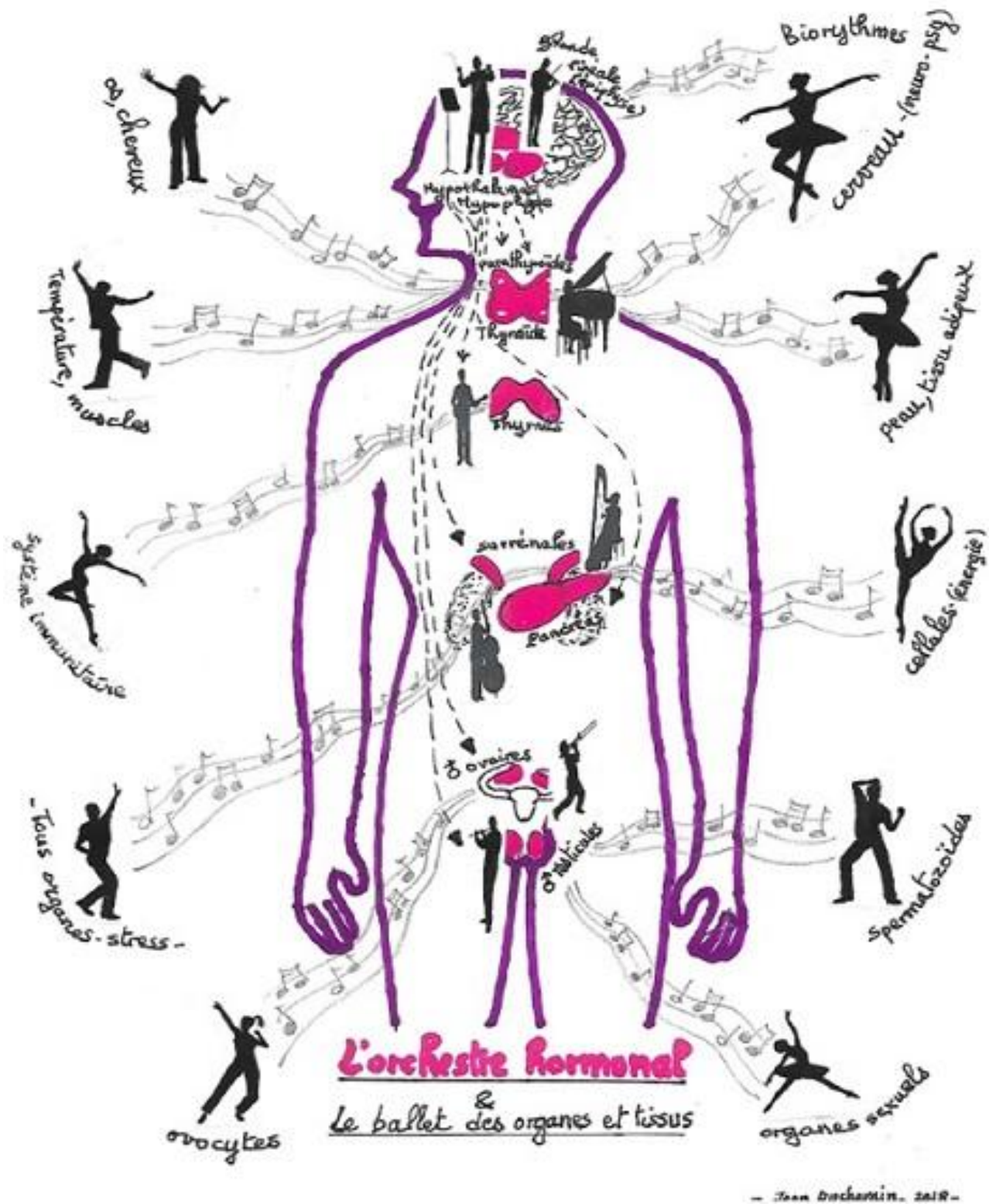
Tous ces exemples auraient pu conduire, il y a 20 ou 30 ans, à une réflexion plus générale et des études concertées, tant épidémiologiques qu'expérimentales, sur ces perturbations hormonales et les substances concernées, ce ne fut hélas pas le cas.

Le poids des lobbies de l'industrie chimique, dont certaines grosses sociétés ont gardé pour elles pendant 20 ou 25 ans les effets de leurs produits découverts dans leurs laboratoires, n'y est sans doute pas pour rien, de même qu'il ne favorise pas actuellement l'émergence au niveau européen de critères objectifs et complets pour définir les perturbations endocriniennes et prendre, pour les substances existantes et à venir, les mesures d'évaluation, prévention et précaution qui s'imposent, pour protéger l'homme comme la faune sauvage (cf point G).

B. Mais tout d'abord, qu'est-ce que le système endocrinien ?

C'est un bel ensemble de glandes, réparties entre le cerveau et diverses parties du corps et connectées entre elles, qu'on pourrait comparer à un orchestre de chambre chargé, grâce à sa musique (ici les messages hormonaux) de faire danser les différents organes et tissus du corps :

- le chef d'orchestre multi-instrumentiste (8 hormones sécrétées dont dopamine et hormone de croissance) serait l'**hypothalamus**, assisté de l'**hypophyse** (alias glande pituitaire, avec 4 hormones), qui coordonne les musiciens pour un bon équilibre des rythmes et harmonies et la justesse des mélodies produites (homéostasie).
- la **thyroïde**, avec son hormone à base d'iode T4 (thyroxine), fait danser de multiples tissus et fonctions métaboliques de l'organisme, du développement des neurones ou des cheveux à la peau, aux intestins, au système immunitaire, à l'hippocampe (mémoire) et au cervelet (coordination motrice), au sommeil, au cœur, aux os ou au maintien du poids et de la température du corps.
- les **parathyroïdes** font danser les os en régulant les apports en calcium.
- le **thymus** (qui s'atrophie après la puberté) est spécialisé dans la danse des lymphocytes T, essentiels à l'immunité.
- les **gonades – ovaires et testicules** – à la fois musiciens et danseurs, émettent des hormones sexuelles (stéroïdes) qui les feront danser elles-mêmes dans le ballet de la reproduction, agrémenté d'ovocytes et de spermatozoïdes.



- l'**épiphyse** (ou glande pinéale, vu sa forme en pomme de pin), qui berce les cycles jour-nuit de l'organisme (mélatonine) et calme les ardeurs des gonades en attente de la puberté.
- les **glandes surrénales** influencent le comportement de multiples organes par la musique stressante du cortisol et de l'adrénaline, et celle apaisante de la dopamine.
- le **pancréas**, par la musique essentielle de l'insuline, va influencer à la fois le glucose dans le sang et dans les cellules (qui en tireront l'ATP, leur source d'énergie interne), et l'impression de faim dans le cerveau.

Des danseurs se joignent aux musiciens en diffusant leurs propres hormones en diverses occasions : les reins (pression sanguine et globules rouges), le foie, l'estomac, les intestins, le cœur et certains muscles. L'intestin possède ainsi des récepteurs aux œstrogènes, dont les perturbateurs endocriniens qui les miment peuvent être cofacteurs de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique.

Tout cela fait donc un concert subtil et complexe, l'« homéostasie endocrinienne », et une danse savante où les musiciens se régulent mutuellement par des rétroactions, y compris venant des danseurs, où l'effet dose-réponse n'a souvent rien de linéaire : un faible signal suffit, et avec une musique trop forte on assourdit et sature les récepteurs et l'effet diminue, d'où les formes en « U » inversé des courbes dose-réponse (« non-monotones ») de l'organisme à de nombreuses hormones.

C. Quels sont les outils des « perturbateurs » pour désorganiser le concert des glandes endocrines et le ballet des organes récepteurs ?

Les P.E. peuvent :

- Altérer la musique en s'attaquant aux glandes musiciennes ou à leurs instruments hormonaux.
- Emettre leur propre musique, proche de celle des hormones, pour tromper les danseurs (ex. substances œstrogéniques « mimant » l'estradiol).
- Boucher les oreilles des danseurs, les privant de la musique de l'orchestre : la substance se fixe sur le récepteur externe spécifique de l'organe ou de la cellule : « antagonisme ».
- Brouiller le transfert de la musique à l'intérieur de la tête des danseurs, empêchant ainsi la liaison du complexe hormone/récepteur avec l'ADN des gènes à activer dans les cellules.
- Perturber directement les capacités de mouvement des danseurs, en occupant à l'intérieur des cellules réceptrices le site concerné des gènes promoteurs de la danse, ou en modifiant sa structure.

Comme les danseurs peuvent être les organes sexuels, sur lesquels l'attention s'est portée en priorité depuis les années 90, mais aussi d'autres organes et tissus aussi divers que cœur, peau, foie, cerveau, intestin, muscles, etc., et qu'aux hormones endocrines véhiculées par le sang il faut ajouter les hormones (ou « facteurs ») paracrines, autocrines et intracrines, que la lymphe interstitielle à l'intérieur des organes peut aussi transporter, on voit à quel point ce système interconnecté est subtil et complexe, et la difficulté qu'il y aura à étudier l'ensemble des effets perturbateurs possibles d'une substance donnée.

Une forte adaptation de la toxicologie classique est donc nécessaire (y compris vu la forme non monotone des courbes-réponses), et des outils d'analyse incluant fortement bio-essais *in vivo* et *in vitro*, similitudes de structure moléculaire, approche TIE (basée sur les effets), etc. devront être largement développés.

Tel est l'objet du point F.

D. Quelle définition au final pour les « perturbateurs endocriniens », quels effets et quels champs d'action ?

Parmi des définitions diverses et variées, celle de l'OMS en 2002 fait souvent référence : « *Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous-) populations* ». Les substances concernées peuvent être des hormones naturelles (ex. phytoestrogènes de la luzerne et du soja) ou synthétiques : on en a vu un certain nombre dans l'historique du point A ; un inventaire succinct de ceux détectés jusqu'ici, avérés ou présumés pour l'homme, sera tenté au point E. On y trouvera à la fois des biocides, cosmétiques, plastifiants, médicaments, métaux lourds, additifs alimentaires...

Les effets à prendre en compte concernent à la fois les organes sexuels et la reproduction, mais aussi le système immunitaire, des cancers hormono-dépendants, des malformations osseuses, maladies cardiovasculaires, troubles métaboliques (dont diabète et obésité, allergies et asthme), troubles neurologiques et de comportement (dont autisme, retard mental, hyperactivité, dépression, voire schizophrénie...).

On voit l'étendue des impacts à évaluer, ce qui n'a rien de surprenant, vu le rôle essentiel du système endocrinien et la diversité des moyens d'action de ces perturbateurs, développée au point C.

Leur champ d'action, comme ne le précise pas la définition de l'OMS, s'étend à l'homme mais aussi à la faune sauvage de notre environnement, des coquillages marins aux phoques et cétacés, des grenouilles aux cervidés ou aux rapaces...

On attend toujours, hélas, début 2018, une définition claire et complète par l'**Union Européenne** des perturbateurs endocriniens, et des critères scientifiques pour les déterminer, comme elle s'était engagée à le faire **avant**

décembre 2013, les lobbies économiques et l'industrie chimique ayant manœuvré depuis lors auprès des Etats-membres et de la Commission Européenne pour retarder le processus. On peut remarquer au niveau de l'Europe un engagement plus dynamique de la Suède et de la France, et aussi hors UE, de la Suisse, pour faire avancer les choses, et au contraire un effet de frein venant d'Allemagne, à l'industrie chimique très puissante. Cet aspect réglementaire et préventif sera repris au point G.

E. Mais alors quels produits, quels principaux effets détectés, quelles sources d'exposition ?

Parce qu'ils font l'objet de procédures d'autorisation particulière, vu leurs usages sensibles en relation avec l'exposition humaine, certains types de substances ont été étudiés plus attentivement, y compris sur des aspects perturbateurs endocriniens (études loin d'être exhaustives néanmoins, notamment faute de définition de critères précis, comme mentionné plus haut) :

- Les phytosanitaires (pesticides) :
 - On a ainsi repéré des effets P.E. avec des **herbicides** : 2-4 D et 2-4-5 T avec leurs impuretés (dioxines), comme mentionné au point A pour l'agent orange, mais aussi trifluraline, alachlore, linuron, amitrole, atrazine et métabolites, et peut-être le diuron, l'isoproturon, voire le glyphosate (effet sur immunité ?)...
 - Côté **insecticides**, outre le fameux DDT mentionné au point A et d'autres organochlorés (dieldrine, chlordécone, lindane, endosulfan, heptachlore, mirex...) on trouvera le dicofol, le carbaryl, le toxaphène, certains pyréthriinoïdes (dont la perméthrine), des organophosphorés -parathion, malathion-facteurs de TSA (troubles autistiques) et TDA/H (troubles attention et hyperactivité), et de baisse du QI des enfants suite à exposition fœtale, le méthomyl, le chlorpyrifos (P.E.thyroïdien), sans doute le métolachlore, le fipronil, et les néonicotinoïdes (cf confirmation EFSA en février 2018 pour ces derniers).
 - Les **fongicides** ne sont pas en reste, avec notamment : HCB (hexachlorobenzène), manèbe et mancozèbe, pentachlorophénol, zinèbe, ziram, tributylétain (TBT mentionné au point A, pour usage antisalissures avec les coques de bateaux et effet P.E. sur faune marine), bénomyl.
 - Des **nématicides** comme aldicarbe, TBT, vinclozalone, zinèbe ou ziram.

NB : le HCB polluant accidentellement de la farine en Turquie (Anatolie, années 50-Pain fabriqué avec des grains de blé traités) a provoqué des effets neurologiques et dermatologiques très graves -500 morts, 4000 malades !-, et de l'ostéoporose 20 ans après ! Le lait maternel restait également très contaminé 20 ans plus tard ...

Par ailleurs de nombreuses études épidémiologiques sur des cohortes d'agriculteurs exposés à des cocktails de pesticides lors de leur épandage sur grande culture ou vigne montrent aux USA comme en Europe d'importants et fréquents problèmes de stérilité et troubles nerveux (dont maladie de Parkinson et Alzheimer).

- Côté **médicaments**, certains ont bien sûr un effet hormonal volontaire : contraceptifs (éthinyloestradiol), anti-androgènes utilisés contre le cancer de la prostate (flutamide, nilutamide...) ou contre calvitie, acné, hirsutisme : finastéride, épistéride, monoxidil, spironolactone, cyprotérone..., avec des effets secondaires endocriniens souvent défavorables (perte érection, dépression nerveuse).

D'autres médicaments s'avèrent gravement perturbateurs malgré eux, dont le fameux distilbène (DES) mentionné au point A, aux effets intergénérationnels et heureusement interdit depuis ½ siècle, mais aussi semble-t-il, d'après des études épidémiologiques et expérimentales très récentes (cf. B. Jégou – IRSET Rennes), des substances très banales et utilisées sans ordonnance, anti-inflammatoires (diclofénac, ibuprofène aux effets anti-testostérone chez les garçons...) et antalgiques comme le paracétamol (le médicament le plus utilisé en France, environ 3000 T/an de matière active !) ou l'aspirine : usage à modérer pour femmes enceintes et jeunes enfants !...D'autres comme l'oméprazole (facteur de cancer du sein ?), la dépakine ou le lithium seraient aussi soupçonnés d'effets P.E, thyroïdiens notamment, ainsi que des médicaments contre l'hépatite ou le SIDA.

Cela illustre bien les insuffisances des évaluations antérieures dans la procédure d'AMM (autorisation de mise sur le marché) des médicaments. Carences que les agences d'évaluation comme l'ANSM en France ne semblent pas en mesure de combler actuellement.

Enfin, côté milieu naturel, divers antidépresseurs très utilisés aux USA (2/3 des habitants) et retrouvés dans

les Grands Lacs montrent un impact fort sur le cerveau des poissons (gardons, perches, truites...) dont comportement alimentaire et instinct de survie sont affectés.

- Les **additifs alimentaires** et **composants d'emballages alimentaires** font aussi l'objet d'examen particuliers, qui ont mis en lumière récemment le caractère perturbateur des phtalates (plastifiants ubiquitaires mais à propriétés anti-testostérone, d'où réduction de la production des spermatozoïdes par les testicules des garçons, et estrogènes, d'où puberté précoce et cancer du sein plus fréquent chez les filles), et du bisphénol A également anti-androgène, perturbant reproduction, développement du cerveau et du système cardiovasculaire, et favorisant l'obésité chez l'enfant : il est interdit en France dans les biberons depuis 2010, les années suivantes l'interdiction s'est étendue aux jouets et emballages alimentaires. Il reste à trouver des substituts de propriétés plastifiantes similaires mais dénués d'effets indésirables. Parmi les additifs alimentaires certaines nanoparticules, dont le nano-dioxyde de titane TiO₂- le « E171 », colorant blanc fréquent dans plats préparés, pâtisseries et friandises, mais aussi dans les dentifrices et crèmes solaires- est soupçonné d'effets génotoxiques (pouvant induire des cancers) mais aussi perturbateurs du système immunitaire.
Côté matériaux les revêtements anti-adhérents perfluorés (PFC) des ustensiles de cuisine ou des boîtes à pizza sont très persistants et montrent des effets perfides sur la croissance fœtale et post-natale, dont petit poids à la naissance mais obésité dès 20 mois pour petites filles, avec PFOA, PFOS et PFHxS notamment.
- Les **cosmétiques** impliquent également des études de toxicité de leurs composants. Des conservateurs comme triclosan ou triclocarban (pour les parabènes, c'est plus controversé, mais un effet œstrogène est suspecté) ont ainsi montré leur effet sur le comportement et neuro-développement d'enfants de 3 à 5 ans exposés in utero (cf étude épidémiologique INSERM, avec suivi de l'urine des femmes enceintes) : émotion, attention, comportement social sont affectés.
Des filtres UV de crème solaire comme le 4-MBC (4-Méthyl Benzylidène camphre) s'avèrent tératogènes et perturbateurs endocriniens (retard de la puberté, malformations) chez le rat et sans doute chez l'homme. Certains solvants comme les éthers de glycols (ex : éthylène glycol) s'avèrent génotoxiques et perturbateurs, notamment sur la concentration et motilité du sperme, et malformations si exposition in utero. L'évaluation de ces produits est du ressort de l'ANSM, qui semble manquer de moyens sur ce sujet et se polariser sur les médicaments (cf rapport CGEDD-IGAS de Décembre 2017 sur l'application de la Stratégie Nationale P.E.).
- Pour les autres **produits chimiques industriels**, dont l'évaluation d'impact sanitaire et environnemental potentiel est beaucoup moins codifiée, malgré la mise en place récente du règlement « REACH » et de l'ECHA, dont on reparlera plus loin (point G), le constat d'effet P.E. s'est souvent produit après des dizaines d'années d'utilisation. La réticence des fabricants à publier eux-mêmes des travaux de leurs laboratoires montrant ce type d'effets n'a rien arrangé, et militerait pour des agences d'évaluation munies de vrais moyens d'investigation, expérimentation et études épidémiologiques et non de simple expertise, rigoureusement indépendantes du système de production.
Parmi ces produits on peut citer :
 - Des **détergents** comme les alkylphénols, promoteurs de cancer du sein après exposition fœtale, plastifiants comme les phtalates (en usage non alimentaire), aux effets oestrogéniques, perturbant notamment la faune aquatique. Ex : vitellogénine chez les poissons en aval des rejets urbains. Chez l'homme des études ont confirmé depuis les années 2010 l'effet anti-androgène des phtalates, affectant le système de reproduction du fœtus (cellules germinales), et provoquant chez les garçons l'atrophie des testicules et chez les filles puberté précoce, cancer du sein, échec des F.I.V. (fécondations in vitro) ou accouchement prématuré.
 - Des **métaux lourds** aux usages fréquents et multiples : cadmium, mercure (forme méthyl-mercure, cf. Minamata au point A), plomb, organoétains (il n'y a pas que le TBT du point A : son métabolite DBT est encore plus immunosuppresseur, chez les mammifères comme sur la faune aquatique, le dioctylétain DOT est aussi P.E. (réduction de poids du thymus, système reproductif) et toujours utilisé comme stabilisateur dans les canalisations en PVC ou catalyseur en industrie chimique. Le plomb et le mercure sont des perturbateurs thyroïdiens, notamment en chélatant le sélénium (complexation), oligo-élément essentiel qui active l'hormone thyroïdienne ; le plomb perturbe qui plus est la spermatogénèse.
 - Des **métalloïdes** comme l'arsenic, associé selon des études épidémiologiques récentes, au-dessus de 50 mg/L en eau potable, à un accroissement des fausses couches, morts fœtales et petits poids à la naissance (Milton A. 2017), et autres **minéraux** comme les perchlorates, retrouvés dans certaines eaux souterraines en France et issus des explosifs des champs de bataille de la grande guerre ou

d'engrais agricoles importés (salpêtres du Chili), qui s'attaqueront à l'iode et aux hormones thyroïdiennes, d'où de graves impacts potentiels sur le neuro-développement des jeunes enfants (cf. thyroïde au point B).

- Des « **organo - halogénés** » (halogènes F, Cl, Br...), très stables même à la chaleur, et utilisés comme solvants ou isolants pour ces propriétés : **PCB** (cf. historique point A) aux redoutables effets PE auxquels s'ajoutent ceux des dioxines qui les accompagnent comme impuretés, ou qu'ils émettent quand on les brûle (cf problème des retombées atmosphériques autour des anciens incinérateurs urbains). Plus d'un million de tonnes produits depuis les années 30, autorisés en usage ouvert jusqu'en 1987, destruction toujours en cours pour ceux des transformateurs électriques –aurait dû être achevée en 2010). Mais aussi **PBDE** (Polybromodiphényléthers), massivement utilisés dans les pays anglo-saxons comme retardateurs de flamme depuis les années 80 car imposés dans la réglementation US, sous pression des fabricants, jusqu'en 2012, dans les textiles (dont pyjamas d'enfants !), mousses de matelas et autres mobiliers, etc., d'où une forte exposition domestique par contact et inhalation, mais transfert au nourrisson par le sang et le lait maternel.
- Autres **organochlorés** très persistants et bioaccumulables, mais heureusement moins bioconcentrables que les PCB et moins amplifiés dans la chaîne alimentaire : les **perfluorés** et **polyfluorés** (PFAS), de plus en plus largement utilisés depuis les années 60 – dont le célèbre « téflon », imperméabilisant pour les tissus ou cuirs, et anti adhérent des casseroles (déjà mentionnés dans les contenants alimentaires), ou ses cousins imperméabilisants des boîtes à pizza ou adjuvants de mousses anti-incendie : les **PFOA** et **PFOS**, les plus persistants, sont en perte de vitesse - mais on en retrouve aussi bien dans les sédiments et poissons des lacs et rivières que dans le foie des ours blancs de l'Arctique - , des substituts eux aussi perfluorés les remplacent. Or une étude britannique de 2014, par exemple, sur la contamination pendant la grossesse de 447 mères en PFOA, PFOS et PFHxS, et sur l'état de santé de leurs petites filles à la naissance et pendant 2 ans, a révélé en cas d'exposition forte prénatale et par allaitement, une plus petite taille à la naissance, mais un début d'obésité dès 20 mois ! La demi-vie de ces produits dans le corps humain varie de 4 à 9 ans, et leurs effets sur la reproduction (fertilité et développement du fœtus), le système hormonal (perturbation du métabolisme des lipides, de l'urée, du glucose, cancers hormono-dépendants du sein, de la vessie, du pancréas...) s'ajoutent à une toxicité hépatique et une altération du système immunitaire. Il est urgent, on le voit, de repenser l'usage de ces produits, certes pratiques mais aux effets pernicieux à long terme.
- Au niveau des **solvants ménagers**, ou **industriels**, **peintures** et **verniss**, etc., on peut mentionner le **benzène** et ses dérivés, génotoxiques et cancérigènes, mais aussi à effets perturbateurs sur la fertilité, et facteurs de malformations et d'allergies, ou les **éthers de glycol**, déjà mentionnés dans les cosmétiques.
- Par ailleurs, des **substances PE** peuvent être générées involontairement lors des activités humaines (voire naturelles !), comme les **HAP** (hydrocarbures aromatiques polycycliques) issus de toutes combustions incomplètes de substances carbonées : ainsi le **BaP** –(**Benzo-a-pyrène**), qu'on retrouve aussi bien dans les fumées de voiture que dans les suies d'une chaudière à bois ou fuel, ou sur les grillades de votre barbecue préféré, est un œstrogène et anti-androgène, bien observé sur poissons et mammifères, susceptible de perturber la fertilité et, via le lait maternel qui remobilise les substances lipophiles stockées dans les graisses de la mère, le développement des nourrissons – ainsi que de favoriser obésité et diabète.
- Enfin des **hormones naturelles** (alias « **phytohormones** ») dont sont riches certains végétaux, comme la génistéine et la daidzéine, qui sont des **isoflavones**, la zéaralénone, le coumestrol, et autres chalcones ou entérolignanes, qu'on trouvera dans le **soja**, et en moindre teneur dans les haricots, pois, choux de Bruxelles, dans le houblon (et donc la bière) ou le réglisse : les **isoflavones sont des phytoestrogènes**, certes au moins 1000 fois moins actifs chez l'homme que le B-estradiol (hormone féminine), et aux effets controversés puisque protectrices contre le cancer du sein pour certains – d'où la moindre survenue de cancers hormonaux en Asie, grosse consommatrice de protéines de soja – et créant un risque de cancer du sein pour d'autres, qui les accusent aussi d'accélérer le développement hormonal des filles et retarder celui des garçons... D'où la prudence de l'ANSES qui recommande une ingestion journalière maximale de 1 mg d'isoflavones / kg de poids et par jour (l'équivalent de 7 ou 8 pots de dessert au soja - ou d'un steak et 2-3 verres de lait de soja - pour un adulte de 60 kgs), et déconseille la consommation de protéines de soja pour les enfants de moins de 3 ans, ce qui complique son usage en alternative au lait. Or l'industrie agro-alimentaire intègre de plus en plus de protéines de soja, peu coûteuses, dans ses plats préparés, avec les isoflavones associées, sans toujours le mentionner sur l'étiquette. D'autre part une bonne partie de nos vaches laitières

françaises sont nourries de tourteaux de soja importé du Brésil (qui a produit, en 2017, 110 millions de tonnes de graines de soja OGM-résistant au glyphosate... !), une partie des isoflavones associées (et traces de glyphosate) se retrouve certainement dans le lait... Une incitation à préférer le lait bio !

- Le **thé vert** et la **menthe verte** contiendraient également des anti-androgènes : à boire avec mesure ?



La « palette » des produits qui nous exposent aux P.E. ?

En résumé, au fil de cet inventaire à la 'Prévert' de substances dont les expérimentations 'in vitro' ou sur l'animal et études épidémiologiques chez l'homme ont révélé les pouvoirs sur le système endocrinien, se dévoilent les multiples facettes de leurs effets :

- Sur la **reproduction** : puberté avancée ou retardée, cryptorchidies, infertilité masculine, inversion du rapport garçons/filles (sex ratio) dans les naissances, observée depuis les années 50 au Danemark, 70 en Suède ou aux USA, et bien illustrée par exemple par les travailleurs d'une usine d'herbicides à Ufa en Russie, contaminés par des dioxines et qui ont eu 2 fois plus de filles que de garçons-De même dans la « Chemical Valley » canadienne polluée depuis les années 80 par du mercure et des PCB/dioxines, le sex-ratio à la naissance est passé en 15 ans d'une fille à 2 pour un garçon ! S'y ajoute un taux de fausses couches double de l'habituel et 6 fois plus de troubles autistiques (TSA) et d'hyperactivité (TDA/H) chez les jeunes enfants.
- Sur le **développement physique** des fœtus et jeunes enfants : malformations génitales ou osseuses, petit poids et taille à la naissance, obésité précoce...
- Sur le **neuro-développement** et le **comportement** des enfants : retard mental et baisse de QI, autisme, troubles de l'attention et hyperactivité, dépression et tendances suicidaires, peut-être dyslexie.
- Sur le **métabolisme général** : **diabète**, **obésité** (notamment liés à l'exposition aux phtalates, au bisphénol A, HAP, PCB et certains pesticides), **système immunitaire affecté** avec échecs vaccinaux et infections chroniques, **maladies cardio-vasculaires**, **troubles intestinaux** (liés aux récepteurs aux estrogènes), dont maladie de Crohn et rectocolite hémorragique.
Rappelons les multiples fonctions des hormones thyroïdiennes (cf point B) ou de l'insuline (régulation du glucose dans le sang, ATP dans les cellules, sensation de faim...).
- Sur les cancers **hormono-dépendants**, touchant notamment les organes sexuels, et dont la progression semble fulgurante ces dernières décennies dans nos pays développés : cancer du **sein**, de la **prostate**, de l'**endomètre**, des **ovaires**, des **testicules**, aux incidences x 2 à 4 en 30 ans en Europe. Ainsi en France pour le cancer de la prostate, on est passé de 25 cas/100 000 hommes en 1980 à 100 cas / 100 000 hommes en 2005 ! Les cancers de la **thyroïde** se sont également multipliés, d'un facteur 2 ou 3 en 30 ans dans les pays industrialisés, notamment chez les femmes, enfants et jeunes adultes.
L'incidence est de 6/100 000 en Europe pour 0,5/100 000 en Afrique ! Benzène, furanol, dioxines et divers pesticides sont notamment incriminés, et leur cancérogénicité confirmée sur la thyroïde des rongeurs.

Pour tous ces effets, les études de corrélation entre exposition et impact sanitaire sont d'autant plus difficiles que :

- Les effets peuvent être rapides ou **retardés** : ex : exposition fœtale et impact à l'adolescence, ou même effets intergénérationnels comme avec le DES (cf. point A),

- Les courbes dose-réponse sont **non-monotones** avec les hormones, avec souvent des courbes en u inversé (effet max à faible dose, bloqué, voire inversé à plus forte dose). Ainsi l'exposition du fœtus au bisphénol A (BPA) retarde ensuite la puberté à très faible dose (25 ng/kg p.c./J), et l'avance à forte dose !
- Des « **effets cocktails** », additifs ou multiplicatifs entre plusieurs substances, sont souvent effectifs mais encore peu explorés. Trois « salopards » ont ainsi montré leur **synergie** au regard du cancer du sein : le distilbène (DES), le bisphénol A (BPA) et le DDT...
- Certains ont tenté d'estimer le **coût économique** annuel de toutes ces perturbations, incluant maladies et pertes de capacités intellectuelles : il serait d'environ **150 milliards pour l'UE**, et le double aux USA, et pourrait représenter **10 % du P.I.B. mondial** !

F. Si les perturbateurs endocriniens agissent à des concentrations aussi faibles, et la palette des effets à rechercher est si complexe, de quels moyens d'étude et d'analyse dispose-t-on ?

Les perturbateurs endocriniens peuvent, comme les hormones, agir à des doses très faibles, de l'ordre du milligramme (mg), voire du microgramme (μg) par jour, sur les organismes qui les ingèrent, inhalent ou absorbent par contact. Il faut donc pouvoir les doser, dans l'eau ou les aliments comme dans le sang ou l'urine, à des concentrations de l'ordre du $\mu\text{g/L}$ – rappelons qu'1 $\mu\text{g/L}$, c'est un petit pois dissous dans une piscine olympique ! – voire 10 à 100 fois plus bas (10 ng/L).

Dans ce domaine les **techniques analytiques** ont fait des progrès impressionnants ces dernières décennies vis-à-vis des **mélanges** de substances organiques, avec par exemple une **extraction** liquide/solide suivi d'une **chromatographie** à haute performance (liquide ou en phase gazeuse) pour séparer les substances avant introduction dans un **spectromètre de masse**, souvent à 2 étages. Des spectromètres très performants comme les « MALDI-TOF » (TOF = time of flight, « temps de vol » des substances fragmentées et ionisées par laser, dans un champ électrique jusqu'au détecteur) permettent de différencier et doser avec précision chacune des substances d'un mélange complexe. Des « tandems TOF-TOF » - non, il ne s'agit pas d'un vélo motorisé ! – permettent d'affiner encore ces analyses.

Pour s'affranchir de mélanges trop complexes, si on recherche par exemple des substances ayant une affinité pour un récepteur hormonal particulier, on peut **greffer ce récepteur** sur une résine qui, placée dans une colonne, retiendra les substances recherchées au passage du mélange liquide, et permettra ensuite de les identifier et doser sous une forme purifiée.

Une autre technique d'analyse, plus légère et mobile que ces lourds et coûteux spectromètres, est basée sur les **réactions antigène-anticorps**, avec reconnaissance immuno-enzymatique et colorimétrie : c'est celle des kits « **Elisa** » en tubes ou microplaques ; elle se développe avec des kits BPA, PCB, HAP, triazines, etc., ou des kits globaux « œstrogènes » par exemple, avec des sensibilités souvent très correctes : 0.02 $\mu\text{g/L}$ pour triazines ou diuron, mais 20 $\mu\text{g/L}$ pour alkylphénols ou BTX ; elle sera sans doute appréciée à l'avenir pour des séries très rapprochées de suivis in situ, par exemple de bouffées de pesticides dans un cours d'eau, en fonction de la pluviométrie et des traitements agricoles dans la campagne alentour.

Pour suivre dans la durée la contamination du milieu naturel, on utilisera des analyses sur **carottes de sédiments**, pour les substances facilement adsorbées et persistantes, des **bryophytes** (mousses aquatiques) qui se régèrent des métaux lourds accumulés d'un mois sur l'autre, des **poissons, coquillages** et **crustacés** qui vont bioaccumuler dans leurs tissus nombre de micropolluants PE (ex : mercure, PCB, organo-étains, PBDE, phtalates...) et serviront ainsi d'enregistreurs-amplificateurs naturels de la contamination de l'eau sur plusieurs mois ou années.

Des « **capteurs passifs** » artificiels jouant le même rôle sont en développement et peuvent être laissés des semaines au fil de l'eau, enregistrant au passage les pics de contamination.

Le suivi de **biomarqueurs** est un précieux indice supplémentaire pour détecter la présence et estimer l'impact potentiel d'un micropolluant sur un milieu ou un organisme, avant que ses effets toxiques létaux ou sub-létaux se déclarent : ainsi un perturbateur endocrinien oestrogénique augmentera la vitellogénèse chez les poissons, des enzymes hépatiques très actives (test EROD) y signifieront l'exposition aux HAP.

Des biomarqueurs d'effets écotoxiques plus marqués, comme les malformations d'organes sexuels – ex. « imposex » des nuelles- avec le TBT, malformations chez les alligators de Floride avec DDT et mirex, déjà mentionnés – sont aussi de précieux indicateurs d'atteinte du milieu.

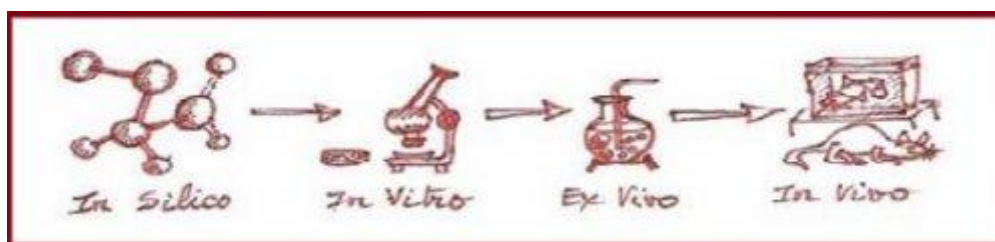
Les **comportements** peuvent aussi être révélateurs : ainsi dans les Grands Lacs des USA, un excès d'antidépresseurs – 65 % des américains en ont consommés entre 2000 et 2010 – retrouvés dans l'eau et le cerveau des gardons et des perches a pu être relié à des comportements aberrants et dangereux, tant alimentaires que contraires à leur instinct de survie.

Chez l'homme également seuls des suivis fins, sur des « **cohortes prospectives** » de centaines de personnes pendant plusieurs années, de leur exposition aux perturbateurs endocriniens, via des analyses régulières d'urine, sang, lymphes, lait maternel, graisses ou cheveux, utilisant les techniques précises d'analyse développées plus haut, avec reconstitution de l'« **exposome** » humain de la naissance à la date de l'étude, permettront des **études épidémiologiques** solides de corrélation entre ces perturbateurs endocriniens avérés ou présumés, leurs multiples effets à retardement et les synergies possibles entre ces substances. Des suivis d'hormones thyroïdiennes ou autres et observations d'organes génitaux, os, etc., pourront enrichir ces études.

* En France la **cohorte « Elfe »** constituée en 2011 vise ainsi à suivre, de la naissance à l'âge adulte, la santé et le développement de 20 000 enfants ; elle mobilise actuellement plus de 40 chercheurs sur 90 sujets de recherche. Le bilan chez les mamans enceintes de ces enfants en 2011 a déjà montré (cf. rapport ANSES-12.2017) une imprégnation par les phtalates augmentant avec la consommation de glaces et entremets gras, et l'usage de cosmétiques et peinture, en bisphénol-a souvent liée au linoléum dans la maison (inhalation) ou à l'exposition à une césarienne (matériel médical), en pyréthrinoides (insecticides domestiques) plus forte qu'aux USA, de même que pour le mercure (produits de la mer), mais à l'inverse **10 fois moindre chez les Françaises que chez les Américaines en Canadiennes pour les PBDE (retardateurs de flamme)** ; autre bonne nouvelle, la baisse continue de l'imprégnation par PCB, mercure et plomb depuis les années 90-2000 (comparaison notamment avec les mamans de 600 enfants de Nancy et Poitiers nés entre 2003 et 2006 de la **cohorte « EDEN »**).

* Aux Antilles françaises, les **cohortes « Timoun »** et « **Kannari** » suivent l'impact de l'usage de la **chlordécone** (pesticide organochloré utilisé en bananeraie jusqu'en 1990, très persistant et PE, qui contamine produits alimentaires et environnement). Timoun a montré, après suivi de 1000 femmes enceintes en Guadeloupe, un risque de prématurité accru pour leurs nouveau-nés, et Kannari l'exposition encore importante de la population 25 ans après abandon du produit : 14 000 travailleurs de la banane vont continuer à être suivis.

A côté de ces études in situ, **prospectives, rétrospectives ou « cas-témoins »**, les **expérimentations**, permettant de détecter, parmi les 100 000 substances chimiques (et leurs métabolites !) produites par notre civilisation, celles susceptibles de perturber sérieusement notre équilibre hormonal et celui de la faune sauvage qui nous entoure, sont un grand défi pour nos laboratoires et centres de recherche, que ne simplifient pas les variations de réponse inter et intra-espèces, les **synergies de cocktails de substances et leurs effets à retardement, voire trans-générationnels**, sans compter la forme non monotone des courbes dose-réponse, déjà mentionnée, et le souci éthique d'éviter au maximum la souffrance animale en limitant l'usage des tests « in vivo ». Pour répondre à ce défi une approche graduée est en développement, en Europe comme aux USA :



Tests « *in silico* » -> « *in vitro* » -> « *ex vivo* » -> « *in vivo* ».

- « **In silico** » (le silicium de l'électronique) : simulations informatiques des réactions biochimiques potentielles entre des séries de substances cousines et diverses hormones ou récepteurs hormonaux : l'approche « QSAR » (Quantitative Structure Activity Relationship) compare ainsi la structure moléculaire dans l'espace des substances, celle des hormones, et la morphologie des récepteurs hormonaux.
- « **In vitro** » (dans le verre, des tubes à essai et boîtes de pétri par ex...) : ces essais se font sur milieux de culture artificiels sur lesquels des lignées cellulaires (issues au départ de tissus ou organes humains ou animaux, mais immortalisées par manipulation génétique et cultivées) sont mises en contact avec les produits à tester, individuellement ou en mélange. Les tests peuvent aussi être effectués sur composants purifiés extraits des cultures cellulaires mortes.

- « **Ex vivo** » : un petit fragment d'organe ou de tissu est extrait d'un organisme vivant et mis en contact sur une courte période, en milieu stérile, avec la substance à tester, dont l'impact peut être mesuré directement sur le fragment ou après réimplantation dans l'organisme.
- « **In vivo** » : l'organisme entier, vivant, est exposé aux substances dont l'activité PE potentielle émerge des tests précédents. Les animaux les plus utilisés sont :
 - Chez les **mammifères** : rat, souris, lapin, porc. A noter les variations d'effet inter-espèces bien mis en évidence par ex pour PCB, auxquels l'homme est bien plus sensible que le rat (cf. malformations sexuelles et troubles de comportement, « enfants Yusheng » en 1978 à Taïwan, après exposition de leurs mères enceintes à du riz pollué aux PCB pendant 1 mois), et dioxines, qui ont provoqué à Seveso moins d'impacts sur fœtus humains qu'on ne pouvait le craindre au vu des effets sur le rat.
 - En **milieu aquatique** peuvent être sélectionnés des poissons, mollusques (ex tests sur larves d'huitres ou d'oursins), amphibiens : les premiers tests sur grenouille transgénique fluorescente avec PE thyroïdiens ont été réalisés dès 2001 par B. Demeneix au MNHN. Ils ont ensuite été développés par G.Lemkine (Watchfrog), avec fluorescences sur des organes différents selon le type d'effet PE, sur têtards de Xénope (grenouille d'Afrique du sud) transgéniques.
 - Les **tests recommandés** en expérimentation animale, sur des groupes exposés / non exposés, tant par la Commission Européenne – et son centre de recherche d' Ispra en Italie – que par l'OCDE depuis une quinzaine d'années sont :
 - Le test utérographique
 - Le test Hershberger (sur testicules)
 - Le test sur rongeur femelle (malformations des organes sexuels et caractères sexuels secondaires)
 - Le test sur rongeur mâle (activités androgénique et thyroïdienne)
 - Le test de reproduction des poissons (effets oestrogènes et androgènes, comportements reproducteurs, fécondité...)
 - Le test de métamorphose du têtard (effet thyroïdien, notamment résorption de la queue)
 - Le test de reproduction des crevettes, sur 2 générations
 - Le test de reproduction des mammifères.

Un livre blanc de l'UE vise à minimiser ces expérimentations animales, et favoriser en priorité les essais in vitro et la modélisation informatique. Il sera néanmoins difficile de s'en passer complètement, l'approche « QSAR » par exemple, qui compare la structure des molécules dans l'espace, n'envisageant que 2 modes d'action du P.E. (cf. point B), leur pouvoir mimétique ou de blocage des récepteurs hormonaux, et non leur action directe potentielle sur l'hormone ou même la glande émettrice.

De même les substances ont un cheminement complexe et se métabolisent dans l'organisme vivant, ce dont ne peut fidèlement rendre compte une immersion directe de cultures cellulaires « in vitro », ou mise en contact de fragment de tissu « ex vivo ». Ces méthodes s'avèrent néanmoins puissantes quand on les croise : des tests ex-vivo sur cellules de testicules ont ainsi bien confirmé, sur 27 substances, celles que la simulation « in silico » avait désignées comme anti-androgènes potentiels. Ce couplage permet également de tester rapidement des combinaisons de substances avec une première évaluation des risques cumulés. Mais il a fallu des essais in-vivo sur souris pour montrer récemment les effets transgénérationnels potentiels des alkylphénols (composants de détergents, cf. point E) ou la synergie oestrogénique d'un phtalate, le DEHP, et du nonylphénol. Enfin, par analogie aux études épidémiologiques avec reconstitution d'« exposomes » dans les populations humaines, des suivis de longue durée peuvent être engagés pour mesurer l'impact à long terme de ces substances sur l'environnement naturel (biocénoses, biotope et biodiversité), notamment aquatique, grâce à :

- Des suivis « in situ » d'**espèces « sentinelles »** : l'OCDE recommande depuis 1998 les poissons (ex. test vitellogénine, anomalies organes et comportement sexuel), mollusques (cf. « imposex » des nucelles avec le TBT), crustacés, amphibiens, reptiles et oiseaux aquatiques, avec des biomarqueurs de toxicité, d'exposition (méthallothionéine, enzymes de défense, EROD...) et syndromes de stress (« TIER Approach » de l'UNEP en 2006).
- Des suivis de longue durée sur « **microcosmes** » et « **mésocosmes** », reproduisant aussi fidèlement que possible à l'échelle d'un aquarium ou petit bassin le biotope d'un milieu aquatique naturel. L'évolution des populations et de la santé des diverses espèces, et celle plus globale de la biodiversité locale, peuvent ainsi être observées à divers niveaux d'imprégnation par la substance P.E. à évaluer.

G. Et face à tous ces dangers, quelle réglementation et quelle prévention, à l'échelle européenne, nationale et individuelle ?

À la suite des multiples alertes, mettant en cause des substances très diverses, mentionnées dans le raccourci historique du point A pour les années 80-90, une prise de conscience européenne de ces dangers a amené la **Commission à annoncer dès l'an 2000 la préparation de critères définissant clairement les PE et d'une liste de substances à évaluer en priorité** pour leur activité PE (effets constatés et exposition humaine importante par usage personnel ou domestique, ou forte persistance environnementale), à partir de **564 substances candidates** proposées à cette époque. Simultanément le Parlement Européen prenait une résolution pour l'application aux PE du principe de précaution, et le recensement des substances demandant une action immédiate.



Les lobbies à l'œuvre à Bruxelles

La Convention de Stockholm de 2001 (réduction forte production et usage de **12 « salopards » POP-PE**), la stratégie « Dioxines – PCB dans l'environnement » de l'UE, également lancée en 2001, venaient conforter cette démarche.

Hélas, celle-ci a dégénéré depuis en triste feuilleton, minée à la fois par les lobbies liés à l'industrie chimique, certains États Membres où ils sont puissants (Allemagne, siège de BASF et Bayer, Pologne, et aussi hors UE les USA au nom du libre-échange), voire des agences ou comités d'experts dont certains, travaillant aussi pour l'industrie, présentent des conflits d'intérêt. A l'inverse, on peut reconnaître à la Suède, au Danemark, à la France et hors UE à la Suisse, un investissement important pour faire avancer les choses.

[¹]

En 2013, devant le retard de publication de la fameuse liste, 71 toxicologues et écotoxicologues de l'UE font part de leur agacement, également relayé par la Suède et la France, et le Parlement Européen réclame cette liste avant le 20 décembre 2014. La Commission joue la montre en engageant une analyse d'impact économique et approche risque / bénéfique (on est loin du principe de précaution). En tout état de cause les coûts induits par l'impact des PE dans l'UE seraient, d'après les dernières estimations, d'au moins 150 milliards d'euros/an !

En décembre 2015, condamnation de la Commission par la Cour de Justice Européenne, pour non publication des critères déterminant les PE, comme elle s'y était engagée.

En octobre 2017, veto du Parlement Européen au projet de texte de la CE voulant exempter du cadre réglementaire des PE certains produits selon leurs usages.

L'**ANSES**² dans son avis de 2016 était sur la même ligne, demandant le même traitement sur l'aspect PE pour biocides, phytosanitaires, cosmétiques ou produits chimiques (cf. exemples au point E). Elle souhaitait également qu'on distingue les PE en **3 catégories**, « avérés », « présumés » et « suspectés », termes présents dans la **SNPE**³ française lancée en 2014.

Le feuilleton européen n'est, on le voit, hélas pas achevé, alors que ces critères et cette liste prioritaire ne devaient être que le « top départ » de l'action coordonnée d'évaluation-prévention.

Aux dernières nouvelles, les Etats-membres ont réintégré le 13.12.17 les pesticides parmi les produits sur lesquels les critères de définition des P.E. devront s'appliquer, mais à condition de démontrer simultanément et initialement

¹ La première illustration et celle-ci sont de Calvi.

² ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail.

³ SNPE : Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens.

que la substance a un effet négatif sur la santé et qu'elle agit via le système hormonal, et que les 2 sont directement liés, niveau de preuve difficile à atteindre dès le départ, comme le dénoncent l' « Endocrine Society » et diverses ONG.

Biocides et cosmétiques restent quant à eux dans le flou réglementaire sur aspects P.E., et les 3 catégories (P.E. avéré, présumé ou suspecté) permettant de prioriser études et mesures préventives, à l'instar de ce qui est fait pour les cancérogènes, n'ont toujours pas été actées.

Heureusement certains États Membres n'ont pas attendu le consensus européen pour **aller de l'avant, Suède et France en tête. Notre SNPE, malgré l'absence de plans d'action soulignée par un récent rapport (12.2017) conjoint CGEDD – IGAS – CGAAER, a ainsi permis depuis 2014 :**

- **L'interdiction du bisphénol A (BPA)** dans les biberons, puis les contenants alimentaires, et l'incitation à ne plus en trouver dans tickets de caisse et reçus de CB. 80 % de l'exposition des consommateurs au BPA en France provenait de l'alimentation, 20 % d'inhalation ou contact cutané.
- **L'arrêt des épandages aériens** (fin 2015) et de l' **utilisation urbaine** des pesticides dangereux (fin 2016).
- L'évaluation chaque année d'au moins **5 substances** suspectées d'effets PE ou de candidats substitués. L'exercice entrepris par l'ANSES s'avère néanmoins ardu vu le manque fréquent de données expérimentales et épidémiologiques, voire leurs résultats contradictoires, liés aux caractéristiques de PE (dont effets cocktails, dose-réponse non monotone, variation intra-espèces, effets transgénérationnels, difficulté estimation exposition... cf. point F). Les conclusions de l'ANSES sur les 5 substances évaluées en 2016 sont édifiantes à cet égard :
 - Pour le TMBPF (précurseur de résines époxy), manque de données a/s effets anti-androgènes chez l'homme ou effet PE sur environnement, rien dans la littérature scientifique hors fabricant, rien sur les produits de dégradation : pas de conclusions sur risques pour environnement et homme .
 - Pour le RDP (un retardateur de flamme), aucune donnée P.E. pour l'homme. Effets neurotoxiques et sur le développement possibles : nouvelles études nécessaires.
 - Pour le triclocarban (biocide antibactérien et antifongique) : très toxique pour l'environnement et sans doute PE (cf. bioessais sur mollusques), mais manque de données pour conclure.
 - Pour le sulfate d'étain (composant ciments, galvanoplastie), études toxicologiques mal faites ou inachevées : conclusions impossibles.
 - Enfin, pour le dicyclopentadiène (composant polymères), problèmes de caractérisation de la substance et de ses impuretés. Impact potentiel sur la fertilité, nouvelles études nécessaires, impossible de conclure...

Par contre, pour le Bisphénol S, envisagé comme substitut du BPA, l'évaluation semble plus concluante : il serait aussi obésogène et peut-être plus toxique que le BPA !

- L'ANSM (Agence. Nat. de Sécurité du Médicament et des produits de santé) quant à elle ne semble avoir ni les moyens ni la volonté de faire chaque année les **3 évaluations** P.E. sur composants de **cosmétiques** que lui prescrivait la SNPE, préférant se focaliser sur les médicaments et leurs excipients, comme le souligne le rapport CGEDD-IGAS-CGAAER de déc. 2017 déjà mentionné.

On le voit, une **accélération des études développées au point F** et une coordination à l'échelle **nationale, européenne et mondiale** est indispensable pour avancer **plus rapidement dans l'évaluation de ces produits et d'éventuels substitués, avec des ressources financières mutualisées** et moyens de recherche indépendants des fabricants (cf. conclusion).

Au niveau européen, l'**ECHA (European Chemical Agency)**, créée en 2007, gère les dossiers des règlements **REACH** de 2006 a/s produits chimiques (REACH impose des autorisations et prescriptions particulières pour les substances repérées comme « hautement préoccupantes ou VHC –Very High Concern, car « CMR »-Cancérogènes/Mutagènes/Reprotoxiques -, ou bien P.E.), **RPB** de 2012 a/s biocides, mais pas les **pesticides**, qui sont du ressort de l'**EFSA (European Food Safety Agency)**,-cf. règlement phytopharmaceutiques 2009-. Ces deux agences ont été malheureusement –ou malicieusement ? - placées aux antipodes de l'Europe, la première à Helsinki en Finlande, la seconde à Parme en Italie ! Les cosmétiques et médicaments relèvent encore d'autres instances, un **grand ménage, au moins pour l'évaluation PE (sous l'égide de l'ECHA ?)**, permettrait sans doute de gagner en efficience !

Et une **évaluation des produits commerciaux** avec leurs **coformulants en mélange**, et non des seules matières actives, serait nécessaire, vu les synergies et effets cocktails potentiels déjà mentionnés entre la matière active principale et ses additifs !

D'autres actions nationales dynamisent la recherche et la prévention en matière de PE :

- Le **PNRPE** (Plan National de Recherche sur les P.E.), par le Ministère de l'Environnement,
- Le **PNRM** (pour les résidus de médicaments) et le **Plan PCB** (application de la stratégie PCB – dioxine de l'UE, publiée en 2002), dont le **Plan Micropolluants** a pris progressivement la relève entre 2012 et 2015, ont accentué le suivi de ces substances dans les milieux et la faune aquatique, aboutissant par ex. pour les PCB à des interdictions préventives de pêche dans les rivières les plus contaminées, et des conseils de consommation restreinte pour les poissons concentrateurs (poissons gras, prédateurs), de mer comme d'eau douce, notamment à l'adresse des femmes en âge de procréer.
- Le **Plan Micropolluants 2016-2020** met quant à lui l'accent, en matière de P.E., sur les actions envers BPA, perchlorates, nitrosamines, phtalates et parabènes, et la relance du **Plan « Ecophyto »** actuellement en échec, puisque la volonté de réduction de 50 % de l'usage des pesticides depuis 2008 s'est en fait traduite par une légère augmentation ! D'autres actions du Plan Micropolluants (cf. colloque ANSES 2017 sur les P.E.) concernent l'utilisation de l'indice suédois pour la toxicité des médicaments, les biomarqueurs d'effets P.E. en eau de surface et souterraine, les flux de mercure en Guyane, l'écolabel européen sur produits ménagers, etc.
- Les 3 **PNSE** (Plan National Santé Environnement) successifs, qui depuis 2004 font la part belle aux P.E. dans leur volet aquatique, sous pilotage conjoint des ministères de la Santé et de l'Environnement, mais seul le dernier (2015-2019) a une approche globale.

Les **Agences de l'eau ont ainsi, dans les années 2005-2010, exploré** en partenariat avec les **ARS**, ces micropolluants « émergents » qu'étaient médicaments et perturbateurs endocriniens, dans les eaux naturelles comme dans les eaux potables, ce qui a permis :

- de constater l'**absence ou présence infime d'hormones** sexuelles ou de **contraceptifs** oraux, calmant ainsi de manière objective les campagnes médiatiques excessives sur « la pilule dans l'eau du robinet ».
- de trouver pour les **résidus médicamenteux** des teneurs très basses, généralement >100 fois inférieures à celles pouvant engendrer des effets secondaires (et **plusieurs dizaines d'années de consommation d'eau pour avaler l'équivalent d'un cachet**), fait qui s'est traduit pour l'OMS par l'**inutilité** de produire des **normes en eau potable** sur les résidus de médicaments, dans l'état actuel des connaissances.

Les **eaux** ont ainsi été **beaucoup mieux explorées** dans ce domaine que les autres sources d'exposition humaine et environnementale (air, sols, aliments), alors que l'inverse devrait être vrai car l' **eau ne représente dans la vie courante que quelques % de notre exposition** quotidienne aux micropolluants !

En matière de santé au travail, le **PST** (Plan Santé au Travail) a mis de longue date dans ses préoccupations l'exposition des travailleurs aux PE, et notamment des femmes enceintes, et l'INRS préconise en matière de prévention collective :

- Une surveillance médicale renforcée
- Une diminution d'exposition aux **P.E.** (bonnes pratiques – aération, contact-).
- L'aménagement des postes exposés, pour les femmes enceintes et allaitantes (voire retrait si ces P.E. sont aussi CMR).

Les 5 principes qu'il énonce sont :

1. **Eviter les risques**
2. **Les évaluer et les combattre à la source**
3. **Substituer les P.E. par des produits moins dangereux**
4. **Promouvoir une protection collective plutôt qu'individuelle**
5. **Former et informer les salariés.**

Il y ajoute la suggestion d'un étiquetage spécifique pour les P.E., et la prise en compte des matières premières et du devenir des sous-produits et déchets de ces P.E.

On ne peut que s'étonner de voir la faiblesse des moyens de recherche consacrés à l'étude des effets de ces produits sur l'environnement ou des professions très exposées, comme celle de l'utilisation des divers produits phytosanitaires sur les agriculteurs. Les expertises prescrivant des DJA des matières actives préalables aux autorisations de mise sur les marchés ne reflètent que partiellement la nocivité potentielle de ces produits et

devraient être complétées par des études d'impacts environnementaux. L'impact de l'utilisation de la chlordécone dans les cultures de bananes, malgré les interdictions des années 1990 est encore visible sur la contamination des eaux et des sols et la multiplication de cancers de la prostate chez les travailleurs agricoles aux Antilles ; les soupçons de l'effet de certains pesticides (fipronil et néonicotinoïdes) sur la chute des populations d'abeilles en sont une autre illustration.

En complément de ces mesures collectives, une prévention individuelle par réduction d'exposition aux P.E. peut être trouvée dans beaucoup de gestes de la vie courante :

- **en alimentation :**
 - choisir en priorité lait, œufs et viandes **bio** (notamment si consommation d'abats)
 - idem pour les **légumes** les plus exposés aux traitements phytosanitaires (ex. salades, concombres, tomates...), à préférer **bio**.
 - Limiter la consommation de **poissons prédateurs** (thon, espadon...) et poissons de rivière **gras** ou prédateurs. Globalement manger en priorité des produits situés au bas de la chaîne alimentaire.
 - Limiter la consommation de **soja** et **plats préparés** ou boissons qui en contiennent, notamment pour les femmes enceintes et jeunes enfants.
 - Éviter les produits trop conditionnés, préparés avec de multiples **additifs**.
 - Utiliser des **réipients en verre** plutôt que plastique pour réchauffer les aliments (micro-ondes, bain-marie), revêtus de **céramique** plutôt que d'**anti-adhérents** (perfluorés...) pour la cuisson.
 - Utiliser pour la **grillade** des barbecues à braises décalées pour ne pas brûler les graisses (risque formation BaP et autres HAP), ou préférer la **plancha**.
 - Déballer rapidement les aliments sous **emballage plastique**.
 - Préférer l'**eau du robinet** ou en **bouteille de verre** aux emballages plastique (notamment polycarbonates des bonbonnes émettant du BPA).
- **Vêtements :**
 - Laver les vêtements neufs avant de les porter.
 - Utiliser des lessives "bio".
- **Habitat :**
 - Éviter les pesticides dans la maison comme dans le jardin (grâce à divers pièges, prédateurs, plantes résistantes...).
 - Bonne aération de la maison, même en hiver, aspirateur à filtre efficace pour les moquettes, cheminées à bois fermées par vitre étanche.
 - Produits d'entretien bio, pas de désodorisants chimiques, vaisselle bien rincée (détergents).
 - Attention aux peintures et solvants en bricolage.
- **Cosmétiques et médicaments :**
 - Limiter parfums, crèmes et huiles solaires, vernis et solvants pour les ongles.
 - Prudence avec certains médicaments courants comme les antalgiques (paracétamol) et anti-inflammatoires, notamment pour femmes enceintes.
 - Ne pas avaler trop de dentifrice lors du brossage des dents...
- **Environnement :**
 - Se protéger des épandages récents de pesticides dans le voisinage
 - Ventiler l'habitacle de sa voiture (phtalates et BPA), vérifier l'encrassement des filtres de cabine.

Voilà un petit éventail, non exhaustif mais pas très contraignant, qui devrait limiter significativement l'exposition individuelle et quotidienne aux P.E. On peut aussi consulter utilement les « petits guides verts » de l'ASEF.

En guise de conclusion

Si l'effet des PE fait l'objet de multiples alertes, on ne peut que regretter la faiblesse des moyens de surveillance ou de recherche consacrés à ce sujet. Le rapport conjoint CGEDD-CGAAER-IGAS de décembre 2017 signale fort justement, pour la France, la faiblesse des programmes de recherche finalisés sur la thématique des PE, qui sont actuellement en manque de financement. Ce qui est signalé pour la France peut hélas être étendu au plan européen.

Face à cette « menace mondiale » des P.E. pour la santé et l'environnement, comme l'a qualifiée en 2013 un rapport conjoint PNUE-OMS, ne serait-il pas temps de créer une **Agence Mondiale d'Évaluation des Substances Chimiques**, à même de **prioriser** et pratiquer, dans ses propres laboratoires et en coordonnant des centres de recherche indépendants ou universitaires des 5 continents, les **études expérimentales** (QSAR, in vitro et in vivo, cf. point F) et **suivis épidémiologiques** permettant d'évaluer, indépendamment de l'industrie chimique, la **toxicité CMR et P.E. de ces substances, de leur mélange dans les produits commerciaux, et de leurs métabolites**, chez

l'homme comme dans l'environnement, notamment aquatique ?

Cette agence pourrait être financièrement alimentée par une « **taxe verte** » sur les substances chimiques toxiques (analogue à la redevance appliquée aux seuls pesticides en France), à l'échelle mondiale, à l'instar de la « **taxe carbone** » pour les émissions de gaz à effet de serre.

Par ailleurs, parmi les sources d'exposition aux P.E., si la **surveillance des eaux naturelles et potables est assez fine** et représente chaque année des centaines de milliers d'analyses, alors qu'elle ne représente que quelques % de notre exposition quotidienne aux micropolluants, les **autres aliments**, les produits ménagers, l'air ou les sols sont 20 fois moins suivis (quelques milliers d'échantillons analysés seulement sur tous les aliments solides consommés en France, par ex.), ne serait-il pas temps de **rééquilibrer** ces contrôles publics ?

Et, globalement, **a-t-on vraiment besoin de tous ces additifs et coformulants** dont les industries agro-alimentaire et chimique nous inondent, des colorants et agents de texture alimentaires aux 30 composants d'une lessive à usage ménager, où seuls un détergent et un « agent anti-redéposition », tel que célébré par Coluche, sont en fait indispensables ?

Bibliographie succincte :

- ▶ N.Quignot : *Perturbateurs endocriniens : de la définition à l'évaluation du risque*, ANSES-10 2017.
- ▶ M.M. Petit : *Règlementation micropolluants PE eau et les milieux aquatiques*, Académie Eau. 2017.
- ▶ G.Barbier : *Les PE, le temps de la précaution*, Rapport au sénat n° 765- OPECST-07 2011.
- ▶ Ministère Santé et al. : *Rapport au Parlement relatif aux PE-MEDD*, 06.2014.
- ▶ Association Canadienne des Médecins pour l'environnement : *Les pesticides et la santé humaine*, 06.2017
- ▶ V.Laudet, P.Balaguer et al. : *ERRy is an in vivo receptor of bisphenol-a* , FASEB journal, 04 2014.
- ▶ G.Flettour : *Parabènes, peut-on les remplacer ?*, L'Usine Nouvelle n°3347, 10.2013.
- ▶ Rapport WHO (OMS) : *State of the Science of endocrine disrupting chemicals*, 2012.
- ▶ *Identification of risks from Endocr. Disrupting chemicals at the country level*. WHO-Europe, 2014.
- ▶ ANSES : *Les PE- Travaux et implications* , 2017.
- ▶ *Les PE*, Pour la Science n° 396, 10.2010.
- ▶ INERIS : *PE et santé. Un point sur les connaissances*. Environnement, Risques et Santé, 05. 2005.
- ▶ *Les P.E.*- fiche internet site : www.ecotoxicologie.fr, 2012.
- ▶ European Commission : *Towards a priority list of substances PE*, 11.2000.
- ▶ E. Gand : *Sommes-nous cernés par les P.E. ?*, Blog Lexis Nexis Bis, 10 2017.
- ▶ Rapport CGEDD-IGAS-CGAAER : *Evaluation de la mise en œuvre de la SNPE*, 12.2017.
- ▶ Avis ANSES : *Définition de critères scientifiques définissant les PE* , 19.07.16.
- ▶ *Les PE*- Colloque Académie des Sciences 2016, résumés et présentations sur : www.academie-sciences.fr.
- ▶ E.Bertrand et al.-ENSP : *Toxicité des organo-étains*. Atelier Santé environnement, 2005.
- ▶ *La micropollution organique - bassin de la Seine*. Fascicules Programme Piren Seine. 2009 et 2017.
- ▶ *P.E.-définition, effets, exemples*. Nutrithérapie magazine, 11.2015.
- ▶ C.Philippat, R ;Slama et al. : *Exposition prénatale aux PE et comportement des enfants de 3 à 5 ans* , Env. HealthPersp, 09 2017.
- ▶ *Distillène effets PE, malformations et cancers*. J.I.M., 10 octobre 2011.
- ▶ Rancière F. et al- : *BPA urinaire et incidence diabète type dans cohorte D.E.S.I.R.*, cf abstracts atelier international a/s effets des PE sur faune sauvage et santé humaine , PNRPE 2016.
- ▶ C.Morrissey : *Effets des PE sur migrations aviaires, lien avec déclin espèces* , Atelier PNRPE, 2016.
- ▶ *Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011* .(suivi cohorte E.L.F.E.), Rapport Santé Publique France, 12.2017.
- ▶ B.Jégou : *Antalgiques, anti-inflammatoires et effets P.E.*, IRSET-2016.
- ▶ M.Wagner and al. : *Endocrin disruptors in bottled mineral waters-Migration from plastic.*, Environ. Sciences Poll. Research, 2009.
- ▶ *PE et santé au travail*. Dossier INRS , 2016.

Et à ne pas manquer, le livre très documenté et bien vulgarisé de :

- ▶ Barbara Demeneix, chercheuse au MNHN, sur les perturbateurs thyroïdiens : « *Cocktail toxique-Comment les Perturbateurs endocriniens empoisonnent notre cerveau* », éditions Odile Jacob, 2017.

Sur internet :

* L'Académie des Sciences : www.academie-sciences.fr

* L'écotoxicologie : www.ecotoxicologie.fr

Sigles & Acronymes

ADN : Acide désoxyribonucléique
ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation Environnement Travail
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.
ARS : Agence Régionale de Santé
ASEF : Association Santé Environnement France
ATP : Adénosine-tri-phosphate
BaP : Benzo-a-Pyrène
BPA : Bisphénol a
Br : Brome
BTX : Benzène, toluène, xylène
CE : Commission Européenne
CGAAER : Conseil Général de l'Alimentation, de l'Agriculture et des Espaces Ruraux
CGEDD : Conseil Général de l'Environnement et du Développement Durable
Cl : Chlore
CMR : (substances) Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques
DBT : Dibutylétain
DES : Diéthyl-stilbestrol
DOT : Dioctylétain
ECHA : European Chemicals Agency
EFSA : European Food Safety Authority
EROD : Ethoxy-Résorufin-O-Dééthylase (biomarqueur activité enzymatique détox. c/o poissons)
F : Fluor
HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HCB : Hexachlorobenzène
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
MNHN : Museum National d'Histoire Naturelle
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PBDE : Polybromodiphényléthers
PCB : Polychlorobiphényles
P.E. : Perturbateur Endocrinien
PIB : Produit Intérieur Brut
PFC : Composés Perfluorés
PFOS : sulfonate de perfluorooctane
PNRM : Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les eaux
PNRPE : Plan National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriens
PNUE : Programme des Nations-Unies pour l'Environnement
POP : Polluant Organique Persistant
Q.I. : Quotient Intellectuel
Q.S.A.R. : Quantitative Structure-Activity Relationship
REACH : Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals
SNPE : Stratégie Nationale contre les Perturbateurs Endocriens
T4 : Thyroxine (hormone thyroïdienne)
TBT : Tributylétain
TDA/H : Troubles de l'attention / Hyperactivité
TSA : Troubles du Spectre Autistique
TOF : Time Of Flight ("Temps de vol" d'un fragment de substance dans un spectromètre)
UE : Union Européenne
VHC : Very High Concern (substances, classement REACH)