

See discussions, stats, and author profiles for this publication at:
<https://www.researchgate.net/publication/309538427>

Perturbateurs endocriniens : un risque professionnel à (re)connaître

Book · November 2016

CITATIONS

0

3 authors, including:



Laurent Vogel

Université Libre de Bruxelles

130 PUBLICATIONS 52 CITATIONS

SEE PROFILE



Tony Musu

European Trade Union Institute

15 PUBLICATIONS 56 CITATIONS

SEE PROFILE

The background of the entire page is a grayscale, high-magnification microscopic image of numerous sperm cells. The sperm are shown in various orientations, with their heads, midpieces, and long, wavy tails clearly visible against a dark background.

Perturbateurs endocriniens : un risque professionnel à (re)connaître

—
Marie-Anne Mengeot, journaliste

Avec la collaboration de Tony Musu et Laurent Vogel, ETUI

etui.

Perturbateurs endocriniens : un risque professionnel à (re)connaître

—

Marie-Anne Mengeot, journaliste

Avec la collaboration de Tony Musu et Laurent Vogel, ETUI

etui.

Sommaire

05 Introduction

07 Chapitre 1

Observer la nature pour comprendre ce qui se passe chez l'homme

- 07 Rachel Carson, la toxicité des pesticides et le droit de savoir
- 10 Trois générations marquées par le « médicament miracle »
- 12 Des travailleurs rendus stériles
- 14 Théo Colborn et le concept de perturbation endocrinienne
- 16 Le lien entre les humains et la faune

21 Chapitre 2

Le système endocrinien : une mécanique complexe et fragile

- 21 Un véritable « chef d'orchestre »
- 24 Les perturbations du système endocrinien par des substances chimiques
- 26 Les effets des perturbateurs endocriniens sur les humains
- 35 La toxicologie classique mise à l'épreuve

39 Chapitre 3

L'exposition aux perturbateurs endocriniens

- 39 L'Europe en attente des critères d'identification
- 40 Les coûts des perturbateurs endocriniens
- 40 Les nombreuses listes de perturbateurs endocriniens
- 42 Le bisphénol A, l'arbre qui cache la forêt
- 46 Le secteur agroalimentaire

51 Chapitre 4

La législation européenne et les perturbateurs endocriniens

- 52 Le règlement REACH
- 53 Le règlement sur les produits pesticides
- 55 Le règlement sur les produits biocides
- 56 Le règlement sur les produits cosmétiques
- 57 La directive-cadre sur l'eau
- 58 La législation sur les dispositifs médicaux

61 Chapitre 5

20 ans de politique européenne sur les perturbateurs endocriniens

- 62 1999 : une stratégie novatrice et ambitieuse pour l'époque
- 64 Identification des perturbateurs endocriniens
- 65 Régulation des perturbateurs endocriniens
- 66 La Commission choisit de violer le droit communautaire
- 69 Les critères proposés par la Commission européenne

71 Conclusions

Introduction

Depuis la seconde moitié du XIX^e siècle et l'essor de la chimie, des dizaines de milliers de substances chimiques ont été créées, produites et utilisées. Elles ont modifié notre environnement et nos modes de consommation parfois pour le meilleur, parfois pour le pire.

Dès les années 1880, des médecins ont observé que les travailleurs exposés à certaines d'entre elles (les amines aromatiques) étaient davantage victimes de cancers de la vessie que les travailleurs non exposés. Pourtant, les mesures d'interdiction et de prévention ont été lentes à s'imposer.

En ce début de XXI^e siècle, la liste des cancérogènes s'est allongée et personne ne peut plus ignorer la part prise par les substances chimiques dans l'augmentation des cancers. Seconde cause de mortalité à l'échelon mondial, le cancer est devenu la première cause des décès en Europe de l'Ouest. Il est en forte progression dans les pays en développement économique. Partout, il frappe davantage les groupes économiquement les plus faibles, perpétuant les inégalités sociales de santé malgré l'amélioration du niveau de vie.

La responsabilité des substances chimiques dans les troubles de la reproduction (stérilité, fausses couches ou malformations des bébés) est désormais elle aussi reconnue, mais a été plus difficile à s'imposer car les troubles provoqués sont souvent perçus comme faisant partie de la sphère familiale, de l'intimité.

Depuis une vingtaine d'années, la question d'une action délétère des produits chimiques à action hormonale sur le système endocrinien, qu'on appelle « perturbateurs endocriniens », à des doses considérées auparavant comme sans danger, a pris de plus en plus de place dans le débat public. Ces substances chimiques à action hormonale pourraient être à l'origine de cancers et de troubles de la reproduction, mais aussi de dérèglements subtils de l'organisme, sources de maladies. Les observations de leurs effets bouleversent les préceptes de la toxicologie classique, ainsi que la manière d'appréhender la protection de la population et des travailleurs.

Le monde du travail ne peut rester indifférent et doit prendre sa place dans le débat. En effet, les expositions professionnelles affectent des secteurs très divers : coiffeuses soumises à un cocktail de produits cosmétiques dangereux, travailleuses du nettoyage, personnels de l'industrie pharmaceutique, de la fabrication des plastiques ou de l'agriculture, etc. Comme pour les autres produits chimiques toxiques, ces expositions sont liées à la division sociale du travail. Ce sont les personnes qui

ont les emplois les moins qualifiés et souvent les plus précaires qui courent les risques les plus importants.

Ces expositions professionnelles se déroulent le plus souvent dans une situation d'invisibilité totale : aucun étiquetage spécifique n'est prévu, aucune mention dans la majorité des fiches de données de sécurité, aucune surveillance spécifique de la santé des personnes exposées, etc. Lorsque des problèmes de santé apparaissent chez les travailleurs ou leurs enfants, ils ne sont presque jamais mis en rapport avec l'exposition professionnelle à ce type de substances.

Cette brochure vise à fournir des clefs pour mieux comprendre cette question complexe et en mesurer les enjeux. Elle veut également démontrer qu'il s'agit d'une question politique importante. Sur ce plan, les politiques européennes doivent être transformées pour permettre une prévention plus efficace. Dans différents pays, des stratégies nationales contre les perturbateurs endocriniens se sont heurtées à des blocages au niveau communautaire. La large couverture médiatique qui, entre 2015 et 2016, a entouré la politique européenne en matière de perturbateurs endocriniens crée des opportunités de mobilisations et d'alliances.

Les perturbateurs endocriniens représentent également un enjeu important pour les syndicats. En s'emparant de cette question, le mouvement syndical peut faire le lien entre des mobilisations pour une meilleure prévention au travail et une remise en cause des choix politiques qui sacrifient la santé et l'environnement à la réalisation de profits par l'industrie.

Chapitre 1

Observer la nature pour comprendre ce qui se passe chez l'homme

Ce premier chapitre retrace les étapes majeures de la prise de conscience des risques liés aux perturbateurs endocriniens que la clairvoyance et l'obstination de deux scientifiques ont permise.

1.1. Rachel Carson, la toxicité des pesticides et le droit de savoir

En 1962, la biologiste américaine Rachel Carson dénonce, dans un livre intitulé *Silent Spring* (Printemps silencieux), les risques liés à l'usage massif des pesticides synthétiques depuis la Seconde Guerre mondiale. « Il y avait un silence étrange. Les oiseaux par exemple où étaient-ils allés ? Beaucoup de personnes en parlaient et étaient troublées. Dans le fond des jardins, les mangeoires restaient vides. Les rares oiseaux aperçus étaient mourants, ils étaient pris de violents tremblements et incapables de voler... C'était un printemps sans voix, seul le silence régnait sur les champs, dans les bois et les marais », écrit-elle. Rachel Carson pensait que les oiseaux et les humains partageant le même environnement, ils en partageaient aussi les menaces.

1.1.1. Le DDT, un « volcan assoupi »

Dans son livre, Rachel Carson met en cause l'utilisation des pesticides organochlorés et tout particulièrement de l'un d'entre eux, le dichloro-diphényl-trichloroéthane ou DDT, synthétisé en 1874 à l'époque du grand développement de la chimie organique. En 1939, les propriétés insecticides du DDT seront mises en évidence par Paul Müller, qui en sera récompensé par un prix Nobel de physiologie en 1948. Le DDT s'était

révélé efficace à juguler une épidémie de typhus à Naples en 1943, puis dans la lutte contre la malaria en Afrique du Sud à partir de 1946. Dès lors, le DDT est considéré comme un « pesticide miracle » et devient un produit courant dont l'utilisation va croissant : 125 millions de tonnes de DDT sont produites en 1947, 638 millions en 1960. D'autres pesticides organochlorés (chlordane, heptachlore, dieldrine, aldrine, etc.) sont eux aussi de plus en plus utilisés par l'industrie agroalimentaire. Hélas, la médaille avait un revers.

Quand le livre de Rachel Carson paraît, la disparition des oiseaux au printemps venait d'être signalée dans plusieurs régions des États-Unis. Des résidus de pesticides synthétiques avaient été mesurés dans les sols et les rivières ainsi que dans la faune et chez les humains. La biologiste explique comment les pesticides organochlorés et le DDT, substances solubles dans les graisses, sont présents partout dans les tissus des êtres vivants et constate qu'ils ont tendance à s'accumuler dans des organes comme les glandes surrénales, les testicules et la thyroïde. Elle estime qu'ils constituent une menace latente à l'égal d'un « volcan assoupi » car ils peuvent interférer avec les fonctions vitales du corps et affaiblir les défenses de l'organisme.

Rachel Carson décrit comment le DDT et les autres organochlorés affectent le système nerveux et observe que leurs effets ne se limitent pas à des empoisonnements aigus, mais qu'ils ont aussi des conséquences qui se manifestent avec le temps, notamment sur les fonctions reproductives. Elle note ainsi que les moustiques exposés au DDT pendant plusieurs générations deviennent d'étranges bestioles moitié femelles, moitié mâles. Elle s'interroge sur l'augmentation croissante des cancers, notamment chez les enfants. À l'époque, des scientifiques émettent déjà l'idée que certains de ces cancers pourraient être liés à l'exposition des mères à des substances cancérigènes pendant la grossesse. Rachel Carson souligne aussi que l'exposition à de multiples toxiques, ce qu'on appelle aujourd'hui « l'effet cocktail », augmente les risques et qu'en matière de cancérigènes, il n'y a pas de dose inoffensive.

Rachel Carson veut faire connaître les données qu'elle a rassemblées. Le second chapitre de *Silent Spring* met en avant une citation du biologiste français Jean Rostand : « L'obligation de subir nous donne le droit de savoir. » Le livre à la rédaction duquel elle a consacré dix ans de sa vie est destiné à ouvrir les yeux du public et des responsables sur les effets de ce qu'elle appelle les « élixirs de mort ». Aux États-Unis, le retentissement est égal à celui de *La case de l'oncle Tom*, qui au XIX^e siècle avait dénoncé l'esclavagisme et les conditions de vie des esclaves noirs. Même le président Kennedy, impressionné par la critique de Carson, ordonne à son Conseil scientifique (President's Science Advisory Committee) d'examiner la question du mauvais usage des pesticides. Le Conseil scientifique du président donnera raison à Rachel Carson et reconnaîtra, dans un rapport publié en 1963, qu'avant *Printemps silencieux*, le public ne savait pratiquement rien de la toxicité des pesticides.

Mais Rachel Carson, malgré l'immense succès de son livre, est vulnérable : elle ne fait pas partie de l'establishment scientifique, elle écrit pour le grand public et puis c'est une femme. L'industrie passe à l'attaque, et dépense beaucoup d'argent pour persuader la population que les pesticides sont bénéfiques, sans risque, et vitaux pour le développement de l'agriculture américaine. Une campagne de presse vise à la dénigrer, la traitant d'hystérique, de femme romantique parlant d'un sujet qui dépasse ses capacités intellectuelles. Plus grave, elle est accusée d'avoir freiné la lutte contre le paludisme, et d'être responsable de millions de morts. Ses observations et ses arguments ne seront pourtant pas contredits.

Rachel Carson meurt en 1964 des suites d'un cancer du sein mal diagnostiqué. Huit ans plus tard, en 1972, le DDT est interdit aux États-Unis, puis dans de nombreux autres pays. Il est cependant encore utilisé en Inde et dans plusieurs pays africains, notamment

dans la lutte contre la malaria¹. Progressivement d'autres pesticides organochlorés sont à leur tour interdits, mais bien trop tard pour la planète et ses habitants, car ces substances sont pour la plupart des polluants organiques persistants, c'est-à-dire qu'ils se dégradent extrêmement lentement et subsistent très longtemps dans l'environnement (plus de 100 ans pour le DDT). Leur présence dans les sols, dans la vase des rivières et des fleuves, dans les fonds marins, et leur capacité à s'accumuler dans les tissus adipeux des êtres vivants au fil de la chaîne alimentaire font que les risques qu'ils posent n'ont pas disparu.

En juin 2015, l'insecticide DDT a été classé par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) comme probablement cancérigène pour l'homme (Groupe 2A), sur la base d'indications suffisantes selon lesquelles il provoque le cancer chez l'animal de laboratoire, et d'indications limitées de sa cancérogénicité pour l'homme. Les études épidémiologiques mettent en évidence des associations positives entre l'exposition au DDT et le lymphome non hodgkinien, le cancer des testicules et le cancer du foie. Le CIRC dispose aussi de données expérimentales qui prouvent que le DDT affaiblit le système immunitaire et perturbe les hormones sexuelles.

L'Homme au contact de produits toxiques depuis sa conception jusqu'à sa mort

«Pour la première fois dans l'histoire du monde, l'Homme vit au contact de produits toxiques, depuis sa conception jusqu'à sa mort. Au cours de leurs vingt ans d'existence, les pesticides synthétiques ont été si généreusement répandus dans les règnes animal et végétal qu'il s'en trouve virtuellement partout, dans la plupart des rivières et des eaux souterraines, dans le sol, même là où ils ont été répandus des années auparavant. Ils sont présents dans le corps des poissons, des

oiseaux, des reptiles et des animaux domestiques. À tel point que les laboratoires n'arrivent plus à trouver pour leurs études des animaux exempts de toxiques. On en a trouvé dans les poissons de lacs perdus dans les montagnes, dans des vers de terre profondément enfouis, dans les œufs d'oiseaux et dans l'homme lui-même. Ces produits chimiques existent maintenant dans le corps de la grande majorité des gens, quel que soit leur âge. Il y en a dans le lait maternel et probablement dans les tissus des enfants encore dans le ventre de leur mère.»

Extrait de Carson R., *Silent Spring*, p. 31. Traduit de l'anglais par l'auteur.

1.1.2. Des PCB jusque dans les eaux du Nord de l'Europe

Les pesticides n'étaient pas les seules substances à poser problème. En 1966, le chercheur suédois Sören Jensen, préoccupé par la contamination de la faune marine par le DDT, découvre dans les tissus d'un aigle pêcheur, animal se situant en haut de la chaîne alimentaire aquatique, non seulement du DDT, mais aussi d'autres substances chlorées dont il ignore tout. Il met deux ans pour découvrir que les substances concernées sont des polychlorobiphényles (PCB). Les PCB, une famille comprenant plus de 200 composés différents, ont été commercialisés dès les années 1930 et utilisés dans de nombreuses applications industrielles. Appréciés pour leur thermorésistance et leur ininflammabilité, ils ont été utilisés entre autres dans les transformateurs et condensateurs électriques.

1. Le DDT fait encore partie des produits dont l'usage à l'intérieur des habitations est autorisé sous certaines conditions par l'Organisation mondiale de la santé dans le cadre de la lutte contre la malaria, dont le vecteur est transmis par des moustiques. En 2013, l'Inde était le seul pays à encore produire le DDT, et en était la plus grande utilisatrice. Un accord intervenu en 2015 entre les Nations unies et l'Inde prévoit la fin de l'utilisation du DDT en 2020.

Les PCB sont présents partout dans l'environnement. Ils contaminent la faune, notamment les poissons dont se nourrissent les aigles pêcheurs de la mer Baltique. Dans les années qui suivent la découverte de Jensen, le déclin de la fertilité de trois espèces de phoques présentes dans la mer Baltique sera constaté et un lien clair entre les concentrations en PCB des femelles et les malformations de leur appareil génital sera démontré.

Les PCB ne sont plus produits dans l'Union européenne depuis 1986, mais tout comme le DDT, ils persistent dans l'environnement, contaminant les rivières, les lacs et les océans. Une évaluation de 2005 estimait à 350 000 tonnes la quantité de PCB encore présente dans des équipements électriques.

En 2015, une étude britannique² révèle que les PCB seraient responsables de la très faible fécondité des marsouins peuplant les côtes européennes de l'océan Atlantique. Parmi 329 cadavres de femelles de marsouins échoués sur les côtes britanniques de 1990 à 2012, 47% présentent un taux d'imprégnation supérieur au seuil au-delà duquel les PCB ont des effets sanitaires sur les animaux marins. Parmi les femelles sexuellement matures, environ 20% sont stériles et 16,5% souffrent d'infections ou de tumeurs des organes génitaux. Le taux de PCB dans leur graisse était directement lié à leur statut gestationnel.

Bien qu'au Royaume-Uni les PCB soient interdits depuis 1981, le taux d'imprégnation des marsouins n'a commencé à décroître qu'à partir de 1998.

Le DDT et les PCB sont aujourd'hui des perturbateurs endocriniens reconnus. La liste de leurs effets toxiques sur la faune est très longue. Chez l'homme, les observations se sont aussi accumulées (voir p. 27 sqq.).

1.2. Trois générations marquées par le « médicament miracle »

À l'époque de la découverte des effets toxiques du DDT et des PCB sur la faune, un médicament lui aussi « miracle » commence à faire parler de lui. Le diéthylstilbestrol (DES), commercialisé sous les marques Distilbène et Stilboestrol, est une hormone synthétique qui agit comme un estrogène (hormone féminine). Aux États-Unis et dans plusieurs pays européens dont la France, les Pays-Bas et la Belgique, il est surtout prescrit aux femmes enceintes pour traiter le risque de fausse-couche. En 1971, un médecin de l'Université Harvard fait le lien entre plusieurs cancers du vagin chez des adolescentes (une maladie rarissime à cet âge) et la prescription de DES à leur mère pendant la grossesse. C'est la mère de l'une des jeunes filles qui l'avait mis sur la voie. La survenue de ce cancer du vagin particulier se révélera heureusement relativement rare, environ un cas pour mille filles exposées in utero (dans le ventre de leur mère). On estime à près de 600 le nombre de cas survenus aux États-Unis et à plus de 100 le nombre de cas en France.

Quelques années plus tard, une nouvelle publication signale chez les filles exposées in utero au DES la fréquence élevée d'anomalies de l'utérus provoquant des difficultés à être enceinte et des stérilités. Les risques de complication de la grossesse sont aussi multipliés : grossesse extra-utérine (risque multiplié par six), fausses couches tardives (risque multiplié par dix), accouchements prématurés, etc.

Chez les garçons exposés in utero, une augmentation de certaines anomalies de l'appareil urogénital a également été constatée, notamment des hypotrophies testiculaires, des cryptorchidies (lorsque un ou les deux testicules ne sont pas descendus) et des hypospadias

2. Murphy S. *et al.* (2015) Reproductive failure in UK harbour porpoises *Phocoena phocoena* : legacy of pollutant exposure?, PLoS ONE, 10 (7), e0131085.

(lorsque l'ouverture par laquelle passe l'urine ne se situe pas au bout du pénis, mais le long du pénis).

Les conséquences du DES sont lourdes à porter, d'autant plus lourdes que ce médicament, présenté par la publicité comme miraculeux, et conseillé en routine pour toutes les grossesses ne servait en fait à rien. En 1953, une étude avait montré son inefficacité dans la prévention des fausses couches. Ce qui n'avait pas modifié les habitudes de prescription. Déconseillé aux États-Unis dès 1971, le DES sera prescrit en Europe au moins jusqu'en 1983.

La capacité de certaines substances naturelles à interférer avec le système reproducteur était connue de longue date. Mais, à partir des années 1920, des scientifiques ont cherché à isoler et à reproduire les hormones naturelles (estrogènes, progestatives et androgènes), puis à produire des hormones synthétiques, avec succès. La testostérone (hormone masculine) a été isolée en 1935, et une testostérone synthétique produite en 1951. Découverte en 1923, la substance active qui précède et accompagne l'ovulation a été baptisée estrone, et l'éthinylestradiol, sa copie, a été produit à partir de 1950. La progestérone (hormone féminine) a été isolée en 1934 et synthétisée en 1949.

Au même moment, des chimistes anglais ont découvert l'action estrogène de certaines substances synthétiques. Ils ont entrepris alors une recherche systématique et ont isolé des composés particulièrement actifs qu'ils ont baptisés stilbestrols, dont le DES qui a été découvert en 1938. Ces composés de synthèse avaient une formule chimique qui ne présentait en fait pas beaucoup de similitudes avec les estrogènes naturels. La synthèse aisée des stilbestrols et leur prix de revient très bas ont poussé de nombreuses firmes pharmaceutiques à en commercialiser.

Dès la fin de la Seconde Guerre mondiale, le DES est prescrit non seulement pour diminuer la fréquence des fausses couches, mais aussi pour traiter l'acné, stopper la croissance de jeunes filles craignant de devenir trop grandes, ou encore comme pilule du lendemain, et en cancérologie dans le traitement du cancer de la prostate.

Le DES a également été employé dans l'élevage, avec d'autres hormones, pour doper les poulets et engraisser les veaux. Cet usage a été interdit par l'Union européenne en 1981.

Les enfants exposés in utero, dits de la « deuxième génération », ne sont pas les seules victimes du DES. Toutes les générations sont concernées. La première génération, celle des mères qui ont absorbé le DES pendant leur grossesse, a un risque accru de développer un cancer du sein d'environ 30 %. La troisième génération, celle des petits enfants des femmes ayant pris le DES pendant la grossesse, est également touchée. Selon des études françaises, les garçons de la troisième génération ont un risque d'hypospadias multiplié par cinq. L'association de victimes françaises Réseau DES signale une augmentation du nombre d'enfants infirmes moteurs cérébraux liée à un taux plus élevé de naissances prématurées et très prématurées.

Quant à la seconde génération, les filles DES avançant en âge, il est apparu, dans des études menées aux États-Unis, que leur risque de développer un cancer du sein était multiplié par deux après 40 ans et par trois après 50 ans, et que le risque de cancer du vagin présentait un second pic autour de la ménopause. Une étude de 2015³, réalisée en France, confirme un risque de cancer du sein multiplié par deux par rapport à des femmes non exposées.

Le DES est aujourd'hui considéré comme une « expérimentation humaine involontaire » et comme le paradigme des effets toxiques des perturbateurs endocriniens.

3. Fenichel P. (2010) L'exposition au distilbène : une expérimentation humaine involontaire riche en enseignements, in Levadou A. et Tournaire M. (dir.) DES (Distilbène – Stilboestrol). Trois générations : réalités – perspectives, Mont de Marsan, Réseau D.E.S France.

Témoignage d'une « fille DES »

« Je suis née en 1961. J'ai appris, à 27 ans, après deux ans de procréation médicalement assistée, que j'avais un utérus en T (anomalie typique chez les filles exposées in utero au DES). Par la suite, j'ai également appris mon exposition fœtale au Distilbène. Je suis mariée depuis 26 ans. J'ai fait six fausses couches de grossesses spontanées et autant de tentatives d'insémination artificielle, de FIV (fécondation in vitro), et de traitements en tout genre, sans plus de succès. Mon corps s'est gonflé d'hormones et de doutes quant à leurs effets indésirables futurs (...) Je ne vous ai résumé que le volet

médical de mon histoire et je ferai l'impasse sur les conséquences que cela eut dans ma relation à ma mère et dans la gestion de sa culpabilité, dans ma relation à mon mari, à mon couple, à ma famille, à mes amis, à la société (...) Impasse sur les différents deuils que j'ai eus à traverser : celui de mon désir d'enfant, celui des enfants réels spontanément avortés (...) à cette rupture dans la chaîne des générations... Qu'au moins notre mauvaise expérience collective du DES vécue dans notre quotidien puisse servir aux autres et aux générations futures et nous invite au discernement. »

Témoignage paru dans la revue *Prescrire* en 2010.

1.3. Des travailleurs rendus stériles

Aux États-Unis, après l'interdiction du DDT en 1972, plusieurs scandales touchant des pesticides font grand bruit dans la communauté scientifique et dans les médias.

1.3.1. La chlordécone

Le premier scandale concerne deux substances chimiquement proches produites à partir des années 1950 : le mirex, commercialisé sous le nom de marque Dechlorane, et la chlordécone, vendue sous le nom de Kepone.

Le mirex était utilisé comme retardateur de feu, mais aussi comme insecticide contre les fourmis. Il a été interdit aux États-Unis en 1976 en raison de sa toxicité pour la faune aquatique et de ses propriétés cancérogènes et tératogènes (toxiques pour le fœtus) observées chez des animaux de laboratoire.

La chlordécone était utilisée comme insecticide dans les plantations de tabac, de bananes et d'agrumes. Quand l'« affaire » éclate en 1975, la seule entreprise à le produire au niveau mondial est la Life Science Products Company, dont l'usine est située dans l'État de Virginie. Un médecin découvre qu'un de ses patients, un travailleur de l'entreprise, atteint de tremblements sévères est intoxiqué par le Kepone. Une inspection menée dans l'usine par le département de la santé de l'État de Virginie révèle une contamination massive des lieux de travail et une incidence élevée parmi les travailleurs d'une maladie inconnue jusque-là. Sur 133 travailleurs ayant été affectés à la fabrication de la chlordécone, 76 (57 %) présentent les symptômes de cette maladie : tremblements, perte de poids, douleurs dans les articulations, oligospermie (concentration anormalement basse des spermatozoïdes dans le sperme) et dans certains cas une perte de la libido et de l'infertilité. Deux épouses qui lavaient les vêtements de travail de leurs maris sont elles aussi atteintes de tremblements. La gravité des symptômes est liée au niveau de chlordécone mesuré dans le sang.

Chez des animaux de laboratoire, l'exposition à la chlordécone a entraîné des effets neurologiques et testiculaires similaires à ceux observés chez l'homme. Des études ont montré sans ambiguïté que la chlordécone possédait des propriétés hormonales œstrogéniques.

Après l'interdiction de production et de commercialisation de la chlordécone aux États-Unis en 1976, cette substance a continué à être utilisée ailleurs dans le monde, notamment jusqu'en 1993 dans les plantations de bananes des Antilles françaises. En 1999, en France, des travaux scientifiques sont lancés pour évaluer l'impact de l'exposition. Ils déboucheront sur un plan d'action en 2008, 30 ans après l'alerte américaine. Une étude de 2010 montre que l'utilisation de la chlordécone dans les Antilles françaises est responsable d'une augmentation significative du risque de cancer de la prostate, qui représente 50 % des cancers dépistés en Guadeloupe et en Martinique. Le risque de développer un cancer de la prostate en Guadeloupe est multiplié par 2,5 pour les personnes les plus contaminées⁴.

Des générations d'Antillais devront vivre avec cette substance car il faudra des centaines d'années à la chlordécone pour s'éliminer spontanément dans les sols et les rivières. Le risque sanitaire frappe tout particulièrement les plus pauvres, ceux qui cultivent leurs propres légumes dans des sols contaminés, et les ouvriers, souvent noirs, employés dans les plantations. Une étude de 2014 montre un lien entre la contamination par la chlordécone et un risque augmenté de naissances prématurées.

1.3.2. Le DBCP

La découverte qu'un autre pesticide, le dibromochloropropane, alias DBCP, est responsable de graves altérations du sperme remonte à 1977. À cette époque, une trentaine de travailleurs américains, employés de l'Occidental Chemical Company Western Division, située en Californie, étaient affectés à la fabrication du DBCP. Ce pesticide était utilisé depuis 1955 dans les plantations de fruits, notamment d'agrumes et de bananes, comme nématocide (s'attaquant aux vers). Lors de confidences réciproques, les travailleurs, jeunes pour la plupart, constatent que plusieurs d'entre eux ne peuvent pas avoir d'enfants. Par des contacts avec des scientifiques attachés à l'université locale, ils apprennent que, dans des études expérimentales, le DBCP s'était révélé mutagène et cancérigène et avait même montré de graves effets sur la fonction reproductive des rongeurs (réduction de la taille des testicules et de la qualité du sperme).

Plusieurs travailleurs décident de faire analyser leur sperme. Les résultats indiquent qu'ils présentent une azoospermie (absence de spermatozoïde dans le sperme) ou une oligospermie (baisse importante du nombre des spermatozoïdes), et des troubles hormonaux. Ces premières observations seront confirmées par des études sur d'autres groupes de travailleurs exposés au DBCP. Dès 1977, l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) suspend la vente du DBCP sur le territoire des États-Unis. L'interdiction de l'utilisation du DBCP pour tous les types de culture devient permanente en 1979, à l'exception de la culture de l'ananas à Hawaï où elle ne sera effective qu'en 1985.

L'utilisation du DBCP par des firmes américaines se poursuit aux Philippines et en Amérique latine jusqu'au milieu des années 1980, notamment dans les plantations de bananes.

En 1992, 4 000 ouvriers agricoles du Costa Rica, rendus stériles par le DBCP, renonceront aux poursuites entreprises contre plusieurs firmes américaines en échange d'une indemnisation. En 2007, un jury californien a condamné la société Dole à payer 2,5 millions de dollars à six travailleurs de plantations de bananes du Nicaragua devenus infertiles.

4. Multigner L. *et al.* (2010) Chlordecone exposure and risk of prostate cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 28 (21), 3457-3462.

Si le DBCP et la chlordécone ont tous deux des effets toxiques sur la fonction reproductive des travailleurs, leur mode d'action est différent. La chlordécone est considérée, de par son activité œstrogénique, comme un perturbateur endocrinien, le DBCP n'est généralement pas classé comme perturbateur endocrinien, mais comme reprotoxique.

1.4. Théo Colborn et le concept de perturbation endocrinienne

Après la publication de *Printemps silencieux* de Rachel Carson, les observations sur des troubles de la reproduction dans la faune, notamment aquatique, se sont multipliées. Les scientifiques ont mis en cause la pollution chronique ou accidentelle des eaux où ces phénomènes ont été signalés.

1.4.1. Dans la faune aquatique : masculinisation des femelles et féminisation des mâles

Dans les eaux côtières de diverses parties du globe, les femelles de gastéropodes marins (une variété de mollusques) présentant des caractères sexuels masculins, appelés imposex, ont été observées à partir de 1971. Ce phénomène a été attribué au tributylétain (TBT) utilisé dans les peintures pour bateaux. Le TBT agit comme un anti-estrogène. Il a entraîné localement une baisse importante de l'espèce, voire l'extinction. Les effets du TBT observés dans la nature ont pu être reproduits en laboratoire (voir encadré).

En Floride, le lac Apopka déjà pollué par les effluents agricoles, a été largement contaminé au cours de l'année 1980 par un rejet accidentel de polluants, parmi lesquels le DDT. Trois ans plus tard, on a constaté un déclin significatif du nombre des jeunes alligators peuplant le lac, alors que leur nombre progressait ou restait stable ailleurs. Le déclin a été expliqué par une perturbation du système endocrinien lié aux effets combinés de substances à action hormonale polluant le lac. De nombreuses données ont appuyé cette hypothèse, dont une concentration d'estradiol multipliée par deux chez les femelles alligators et des malformations ovariennes ; et chez les mâles, des pénis anormalement petits ainsi qu'une concentration des précurseurs de la testostérone égale à celle des femelles.

À plusieurs endroits de la côte ouest des États-Unis, une féminisation des mouettes a été observée et attribuée à une pollution de l'environnement par le DDT. En injectant du DDT dans des œufs de mouettes, aux doses comparables à celles mesurées dans l'environnement, les chercheurs ont pu reproduire ce qu'ils observaient dans la nature.

Durant les années 1960 et 1970, aux États-Unis et aussi au Royaume-Uni, différentes populations d'oiseaux (pélicans, cormorans, faucons) ont décliné en raison d'un échec de l'incubation des œufs dû à une finesse anormale de la coquille. Ce phénomène est imputé au DDT, qui était particulièrement présent dans l'environnement à cette époque. Des spécialistes ont pu démontrer que le DDE, le métabolite⁵ du DDT le plus souvent retrouvé chez de nombreuses espèces d'oiseaux, agissait via l'inhibition de la synthèse des prostaglandines⁶ entraînant une réduction du transport du calcium.

5. Un métabolite est un produit qui résulte de la transformation d'une substance chimique au sein d'une cellule, d'un tissu, ou du sang.

6. Les prostaglandines tirent leur nom du fait que lors de leur découverte dans le sperme, on pensait qu'elles étaient produites dans la glande prostatique. Il s'agit de substances naturellement produites par l'organisme et qui interviennent dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques.

La saga des TBT

Les tributylétain (TBT) constituent un cas d'école dans la prise de conscience des effets des substances à action hormonale. Les TBT sont un groupe de composés chimiques dont l'action biocide est importante. Ils ont d'abord été utilisés comme fongicides et bactéricides. Puis, à partir des années 1960, ils ont été massivement incorporés à des peintures pour bateaux dites antifouling (antisalissures) pour éviter que des coquillages ne s'accrochent sur la coque des bateaux et ralentissent leur course. Dès 1970, des scientifiques, aux États-Unis et au Royaume-Uni, ont observé que certains mollusques femelles présentaient une forme de pénis, appelé imposex. Le phénomène était plus fréquent dans les zones proches des ports.

Dans la baie d'Arcachon, en France, il allait entraîner la quasi-disparition des huîtres. Les pertes importantes infligées à l'industrie ostréicole ont accéléré les

recherches. La culpabilité des TBT est bientôt démontrée et, en 1982, la France devient le premier pays à interdire l'application de peintures contenant des TBT sur les bateaux de moins de 25 mètres. Des études ultérieures ont montré que le développement d'un imposex pouvait survenir chez certaines espèces à des niveaux de pollution de l'ordre de 0,1 à 1 nanogramme par litre d'eau. Le TBT agit comme un anti-estrogène et favorise l'augmentation du taux de testostérone (principale hormone sexuelle mâle).

En Europe, l'utilisation des TBT dans les peintures est interdite depuis 2003 ; et cette interdiction est devenue mondiale en 2008. Mais ces substances continuent à polluer certaines zones côtières et ports. Dans la baie d'Arcachon, l'interdiction rapide des TBT a permis la reconstitution des stocks d'huîtres dès le milieu des années 1980. La consommation de coquillages et de poissons contenant des TBT a certainement contaminé les humains sans qu'on en connaisse les effets.

1.4.2. Les mammifères ne sont pas épargnés

En Europe, la population des loutres a été décimée entre les années 1960 et 1980. Ce phénomène résulte des troubles de la reproduction liés à la pollution des eaux par les PCB. De même, le nombre des loutres et des visons de la région des Grands Lacs d'Amérique du Nord a décliné à cause des PCB et de la dioxine. Des visons recevant une alimentation contenant des doses de PCB, comparables aux doses mesurées dans la nature, ont montré des troubles de la reproduction (morts foetales, malformations, survie et croissance réduites).

Une masculinisation des femelles ours a été observée au Canada, ainsi que chez les ours polaires européens. Les ours de la région arctique, tout en haut de la chaîne alimentaire aquatique, sont fortement contaminés par des produits organochlorés, dont les PCB.

Tous ces faits amènent des scientifiques à penser que certaines substances chimiques agissant à la manière des hormones modifient les paramètres naturels. Des effets comparables à ceux provoqués par le DES chez les humains, et confirmés sur des animaux de laboratoire, avaient été rapportés avec les PCB et le DDT dans la faune sauvage.

Les scientifiques rassemblent petit à petit les pièces d'un puzzle constitué des observations sur la faune, des conséquences des expositions professionnelles, et de la montée de l'inquiétude suscitée par l'augmentation des cancers dans l'espèce humaine. Dans la continuité de ce que Rachel Carson avait affirmé trente ans plus tôt, « *Our fate is connected with the animals* » (« Notre destin est lié aux animaux »), des scientifiques sont de plus en plus nombreux à penser que les animaux sont des modèles pour comprendre ce qui se passe chez les humains. Parmi eux, la zoologiste Theo Colborn.

1.4.3. « On en sait assez pour agir »

Theo Colborn, décédée en décembre 2014, avait repris des études tard dans la vie et obtenu un doctorat en zoologie en 1985, à l'âge de 58 ans. Ses recherches s'étaient focalisées sur les effets de la pollution chimique sur la faune des Grands Lacs du Nord des États-Unis.

Dans un rapport publié en 1988, elle décrit non seulement les troubles reproductifs parmi les populations de poissons vivant dans des eaux polluées (diminution des fonctions sexuelles, démasculinisation des mâles, hermaphrodisme), mais aussi les problèmes immunitaires et les modifications du comportement, les changements hormonaux et métaboliques, les malformations, les tumeurs, etc.

Elle fait le rapprochement avec les maladies dont souffrent les humains, eux aussi touchés par la pollution des Grands Lacs. Theo Colborn a plusieurs intuitions, aujourd'hui confirmées. Elle réalise que de très faibles niveaux d'exposition peuvent avoir des effets profonds et durables sur la santé, que le moment de la contamination joue un rôle clef dans la survenue de ces effets, que des expositions environnementales peuvent affecter plusieurs générations et que la sévérité des effets n'est pas forcément liée de manière linéaire à l'augmentation de la dose.

Theo Colborn estime qu'elle en connaît assez pour agir, mais sait qu'en restant isolée, la portée de ses analyses sera limitée. En 1991, elle réunit à plusieurs reprises dans la ville de Wingspread (Wisconsin) des scientifiques appartenant à différentes disciplines pour réfléchir à la présence dans l'environnement de substances à action hormonale capables de perturber le système endocrinien des animaux et des humains⁷. Ces réunions, surnommées Wingspread meetings, débouchent sur un document définissant pour la première fois le concept de substances chimiques perturbatrices endocriniennes.

1.5. Le lien entre les humains et la faune

À Wingspread, en 1991, les scientifiques réunis par Theo Colborn déclarent être certains des faits suivants :

- un grand nombre de substances chimiques produites par l'homme et relâchées dans l'environnement ont la capacité d'interférer avec le système endocrinien des êtres vivants (animaux et humains) ;
- de nombreuses espèces de la faune sauvage sont déjà affectées par ces substances chimiques qui provoquent divers effets : dysfonctionnement de la thyroïde, diminution de la fertilité, et du nombre de couvées, malformations, féminisation, masculinisation, déficiences du système immunitaire ;
- les effets varient suivant les espèces touchées et le type de substance chimique, mais ont des points communs : les effets sont différents sur l'embryon ou le fœtus et sur les adultes ; ces effets sont plus fréquents chez les descendants que chez leurs parents ; le moment de l'exposition détermine le caractère de l'effet et son potentiel futur ; bien que l'exposition ait lieu dans la période du développement embryonnaire, l'effet peut ne se manifester qu'à l'âge adulte ;

7. En 1996, Theo Colborn publie *Our stolen future* (« Notre avenir dérobé »), livre considéré aujourd'hui aussi important que celui de Rachel Carson. En 2003, âgée de 76 ans, elle fonde The Endocrine Disruption Exchange (TEDX), association à but non lucratif pour la recherche et la diffusion des connaissances sur les perturbateurs endocriniens (www.endocrinedisruption.org).

- les études en laboratoire confirment les observations faites dans la nature et permettent de comprendre les mécanismes biologiques qui expliquent les phénomènes observés dans la nature ;
- les humains peuvent être impactés par les mêmes substances chimiques, comme l'a montré l'exemple du DES, cet estrogène de synthèse ;
- les concentrations des mêmes substances chimiques mesurées chez les humains sont à des niveaux comparables à ceux mesurés dans la faune sauvage ;
- les effets observés dans la faune sauvage concernent aussi les humains qui partagent avec certaines espèces animales, notamment les oiseaux, les mêmes ressources alimentaires comme des poissons potentiellement contaminés ;
- pour les scientifiques réunis à Wingspread, la question d'un danger commun à la faune et aux humains se pose, ce qu'ils appellent le « lien entre les humains et la faune ».

1.5.1. La baisse de la qualité du sperme

En 1992, un an après la déclaration de Wingspread, une étude publiée par des scientifiques danois fait état d'une détérioration de la qualité du sperme au cours des 50 années précédentes. Pour aboutir à cette conclusion, Elisabeth Carlsen et ses collègues se sont basés sur un ensemble d'études publiées entre 1938 et 1991 incluant un total de 14 947 hommes. L'équipe danoise a estimé que le changement observé, intervenu sur une période relativement courte, était probablement dû à des facteurs environnementaux plutôt que génétiques. Selon les chercheurs, une cause commune, survenue pendant la période prénatale, pouvait expliquer cette diminution de la qualité du sperme et l'augmentation parallèle des malformations des organes sexuels masculins, hypospadias et cryptorchidies, ainsi que celle des cancers du testicule observés dans de nombreux pays. À nouveau, les effets du DES ont orienté les chercheurs vers les substances chimiques à action hormonale qui imprègnent l'environnement et contaminent la chaîne alimentaire. L'« hypothèse estrogène » a été proposée.

Selon les chercheurs danois, des doses même faibles, telles que celles présentes dans l'environnement, de substances à action œstrogénique peuvent être à l'origine des troubles constatés si la contamination intervient in utero, notamment au moment de la différenciation sexuelle. L'exposition d'animaux (rats et souris) à des estrogènes, in utero et pendant la période suivant la naissance, a entraîné une réduction de la dimension des testicules et de la quantité de sperme à la vie adulte.

1.5.2. Le « syndrome de dysgénésie testiculaire »

En 2001, toujours au Danemark, des scientifiques développent l'idée que faible qualité du sperme, cancer du testicule et malformations de l'appareil urogénital masculin (cryptorchidie et hypospadias) sont les symptômes d'une seule entité sous-jacente qu'ils dénomment le *testicular dysgenesis syndrome* (TDS) ou syndrome de dysgénésie⁸ testiculaire.

Les chercheurs entreprennent la démonstration que les différentes composantes du TDS sont liées entre elles et trouvent leur origine à l'aube du développement foetal. Ils

8. La dysgénésie est une malformation d'un organe ou d'un tissu survenant pendant le développement embryonnaire, c'est à dire au cours des huit premières semaines qui suivent la conception.

estiment que les études épidémiologiques confirment que le TDS a des causes environnementales agissant séparément ou en association avec des causes génétiques. Par exemple, le taux de cancers du testicule est moins élevé en Finlande qu'au Danemark, mais son augmentation dans les deux pays est parallèle dans le temps, ce qui indiquerait l'influence de facteurs liés à l'environnement ou au mode de vie.

La publication de l'équipe danoise a suscité de nombreuses réactions et une intense activité de recherches. Celles-ci n'ont pas conclu à l'existence du TDS comme une pathologie unique largement répandue. Les scientifiques danois à l'origine du concept de dysgénésie testiculaire ont précisé que l'hypothèse du TDS ne signifiait pas que les hommes frappés par des troubles du développement des testicules allaient nécessairement développer les différentes affections liées au TDS. Selon le rapport 2012 de l'Organisation mondiale de la santé, en expérimentation animale, l'exposition fœtale à des substances ayant une action sur la production de testostérone a provoqué différents symptômes du TDS, de même que les substances ayant une activité œstrogénique.

Quoi qu'il en soit, la faible qualité du sperme dans une large proportion (plus de 40 %) de la population des jeunes hommes et l'augmentation des malformations de l'appareil génital des garçons et du cancer des testicules sont des réalités qui ne sont pas contestées (voir aussi chapitre 2).

En 2009, la Société d'endocrinologie, qui regroupe 18 000 membres originaires de plus de 120 pays, a estimé que les données accumulées sur les effets des perturbateurs endocriniens étaient suffisantes pour en appeler à l'application du principe de précaution⁹ et à la réduction de l'exposition, tout particulièrement pendant la période qui entoure la grossesse. Les effets étudiés par la Société d'endocrinologie débordent largement la sphère du système reproducteur masculin. Les femmes sont concernées à l'égal des hommes. De même, le système reproducteur n'est pas le seul touché (voir chapitre 2).

En 2015, elle confirme la contribution des substances chimiques à action hormonale dans l'augmentation des maladies chroniques liées à l'obésité, au diabète, à la reproduction, au cancer, aux fonctions thyroïdienne et neurologique. La Société d'endocrinologie en appelle à nouveau à l'application du principe de précaution qui veut qu'avant d'être mise sur le marché, les substances chimiques soient testées sur leur activité hormonale à faible dose. Certains de ses membres ont souligné l'importance de fournir toutes les informations indispensables avant l'inclusion d'un nouveau composé dans les emballages alimentaires, les produits d'hygiène et de beauté ainsi que dans les produits ménagers.

9. Le principe de précaution permet de réagir rapidement face à un possible danger pour la santé humaine, animale ou végétale, ou pour la protection de l'environnement. En effet, dans le cas où les données scientifiques ne permettent pas une évaluation complète du risque, le recours à ce principe permet, par exemple, d'empêcher la distribution ou même de retirer du marché des produits susceptibles d'être dangereux. (Source : Union européenne – EURLex)

Pour en savoir plus

Bergman Å. *et al.* (dir.) (2013) State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012, Geneva, WHO.

Carlsen E. *et al.* (1992) Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years, *British Medical Journal*, 305 (6854), 609-613.

Carson R. (2000) *Silent spring*, London, Penguin Books.

Colborn T., Dumanoski D. et Myers J.P. (1997) *Our stolen future: are we threatening our fertility intelligence and survival? A scientific detective story*, London, Abacus.

International Programme on Chemical Safety (2002) Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disrupters, Geneva, WHO.

Kortenkamp A. *et al.* (2011) State of the art assessment of endocrine disrupters: final report. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf

Mengeot M.-A. et Vogel L. (2008) *Produire et reproduire: quand le travail menace les générations futures*, Bruxelles, ETUI.

Prescrire (2011) Perturbateurs endocriniens. Première partie - L'hypothèse d'un danger commun à la faune et à l'espèce humaine, *Revue Prescrire*, 31 (329), 222-228.

Thébaud-Mony A. (2014) *La science asservie: santé publique, les collusions mortifères entre industriels et chercheurs*, Paris, La Découverte.

Tulane University (2014) e.hormone: your gateway to the environment and hormones - endocrine disruption tutorial. <http://e.hormone.tulane.edu/learning/endocrine-disrupting-chemicals.html>

Chapitre 2

Le système endocrinien : une mécanique complexe et fragile

Dans ce chapitre, nous chercherons à décrire le fonctionnement du système endocrinien, comment certaines substances chimiques extérieures à l'organisme sont capables de perturber et les conséquences que ces perturbations entraînent pour la santé humaine. Nous découvrirons que les recherches sur les perturbateurs endocriniens révolutionnent l'approche toxicologique et obligent à revoir les règles relatives à la protection de la population et des travailleurs.

2.1. Un véritable « chef d'orchestre »

Le corps humain est fait de milliards de cellules individuelles, autant de petites usines fabriquant sans relâche les molécules responsables des fonctions de l'organisme, aussi différentes que la pensée, le mouvement ou la température du corps. Ces processus biologiques permettent au corps de s'adapter et de continuer à fonctionner correctement malgré un environnement en perpétuel changement. Ils sont en permanence interconnectés, s'envoyant les uns aux autres des messages chimiques pour enclencher ou stopper tel ou tel processus. Ils sont régulés par plusieurs systèmes comme le système nerveux ou le système endocrinien.

Dès la conception, le système endocrinien régule de nombreux processus biologiques du corps qui incluent la croissance, le maintien de l'homéostasie¹⁰ et

10. Le terme homéostasie désigne le processus de régulation par lequel l'organisme maintient en équilibre les différentes constantes du milieu intérieur nécessaires à son bon fonctionnement (comme la température corporelle ou le taux de sucre dans le sang) malgré des sollicitations permanentes au déséquilibre.

la fonction de reproduction. Tous les animaux ayant une colonne vertébrale (des poissons aux mammifères) possèdent un système endocrinien qui travaille main dans la main avec le système nerveux.

2.1.1. Glandes, hormones et récepteurs

Le système endocrinien est un réseau de communication complexe qui implique des hormones, des glandes endocrines qui les produisent (hypothalamus, thyroïde, foie, pancréas, ovaires, testicules, glandes surrénales, etc.), et des cellules spécialisées. Les hormones libérées dans la circulation sanguine agissent généralement à distance sur des cellules via des récepteurs qui les reconnaissent et réagissent à elles. Les hormones se lient aux récepteurs à la manière d'une clef qui s'introduit dans une serrure et permet d'ouvrir une porte. Parfois, le processus ne prend que quelques secondes, par exemple s'il s'agit de réagir à un stress; parfois, il s'étale sur de nombreuses années comme pour le processus de différenciation sexuelle.

Une cinquantaine d'hormones différentes ont été identifiées chez l'être humain. Les principales sont les hormones sexuelles (androgènes, estrogènes, progestérone), les corticoïdes et les hormones thyroïdiennes.

Certaines hormones – l'insuline, l'adrénaline ou l'hormone de croissance – sont des molécules hydrosolubles (solubles dans l'eau). Elles se lient aux cellules cibles via des récepteurs situés à la surface de ces cellules car elles ne peuvent franchir la membrane grasseuse entourant la cellule. Les hormones stéroïdes, dont les hormones sexuelles, et les hormones corticoïdes, produites à partir du cholestérol, sont des molécules liposolubles (solubles dans les graisses). Elles agissent via des récepteurs situés à l'intérieur des cellules, dont elles franchissent facilement la membrane. Les hormones thyroïdiennes ont aussi une aversion pour le milieu aqueux.

L'affinité de l'hormone pour le milieu aqueux ou les lipides conditionne la manière dont elle circule dans le corps. Les hormones hydrosolubles n'ont pas de problème pour se déplacer librement dans le sang parce qu'elles sont en quelque sorte « comme » l'eau. Pour voyager vers leur cible, les hormones liposolubles doivent s'accrocher à des protéines transporteuses qui « aiment » l'eau. Certaines protéines transporteuses sont très sélectives et ne transportent que des hormones stéroïdes ou que des hormones thyroïdiennes.

La même sélectivité caractérise les rapports entre les hormones et leurs récepteurs. Les estrogènes se lient aux récepteurs œstrogéniques, les androgènes aux récepteurs androgéniques, etc. Il peut exister plusieurs récepteurs pour une même hormone. L'action enclenchée dans l'un ou l'autre récepteur entraînera des réponses différentes.

Lorsque la cellule cible a répondu à la demande transmise par l'hormone via le récepteur, elle envoie à son tour un message à la cellule qui a sécrété l'hormone. De nombreuses activités du système endocrinien sont ainsi régulées par un ensemble complexe de « boucles de rétrocontrôle » travaillant à la manière d'un thermostat qui répond à un changement de température en envoyant un signal de démarrage ou d'arrêt à la chaudière.

Cette régulation est soutenue par l'action d'enzymes spécialisées. Ces enzymes présentes dans différents tissus interviennent par exemple dans la synthèse et l'élimination des hormones stéroïdes.

2.1.2. Les hormones sexuelles et la reproduction

Les hormones sexuelles – androgènes, estrogènes et progestérones – sont présentes dans les deux sexes, mais à des niveaux différents.

Les androgènes sont produits principalement dans les testicules, mais aussi par les ovaires et les glandes surrénales. À la suite de la détermination sexuelle, les androgènes orchestrent la croissance et le développement des organes sexuels et du corps masculin. Plus tard, ils déclenchent la puberté et confèrent la masculinité (voix, masse musculaire, comportement, etc.).

Les estrogènes sont produits principalement par les ovaires et en faibles quantités par les testicules, ainsi que par le tissu adipeux et les glandes surrénales dans les deux sexes. Les estrogènes interviennent dans la formation du système reproducteur féminin, puis à la puberté dans l'apparition des caractères sexuels secondaires (seins, pilosité, etc.). L'accélération de la croissance osseuse est stimulée puis stoppée par les estrogènes. La production d'estrogènes par les ovaires fluctue au cours du cycle ovarien. Chez les hommes, les estrogènes influencent aussi la fertilité en intervenant sur la prostate, les testicules et sur le processus de maturation du sperme. À la puberté, ils régulent aussi chez les garçons la croissance et déterminent la taille finale.

La progestérone, la principale hormone progestative est appelée « hormone de la grossesse » parce qu'elle prépare le corps féminin à la grossesse et intervient tout au long des neuf mois de la gestation. Chez les femmes, elle joue un rôle essentiel dans la maturation des ovules et chez les hommes dans celle du sperme.

Les hormones sexuelles assurent la différenciation féminin/masculin dans la phase embryonnaire. Des perturbations peuvent intervenir lorsque la cascade des événements du développement masculin ne se déroule pas normalement (risque de féminisation) ou lorsque l'embryon féminin est exposé à un taux élevé d'androgènes (risque de masculinisation).

2.1.3. Les hormones corticoïdes et le stress vital

Les hormones corticoïdes ne sont pas sexuées. Elles soutiennent les mêmes fonctions essentielles dans les deux sexes : réponse au stress, flux vital, température corporelle, etc. Elles sont produites par les glandes surrénales (glandes situées au-dessus des reins) et sont essentiellement de deux types. Les glucocorticoïdes (nommés ainsi parce qu'ils interviennent dans la production du glucose) sont surtout connus comme hormones du stress. Ils transforment le sucre, les graisses et les protéines stockées dans l'organisme en énergie utilisable pour combattre le stress émotionnel et physique incluant fièvre, maladie ou blessure.

Pour générer cette énergie, les hormones glucocorticoïdes interviennent au niveau du foie, l'incitant à relâcher dans la circulation sanguine le glucose stocké et à transformer en glucose protéines et graisses présentes dans les muscles. Le glucose est ensuite délivré préférentiellement au cerveau et au cœur pour alimenter la réaction de réponse au stress perçu. Le cortisol est le plus puissant des glucocorticoïdes. Trop ou trop peu de cortisol entraîne des maladies graves : en cas d'excès, la maladie de Cushing, caractérisée par un amaigrissement et des changements d'aspect dus à des anomalies dans la répartition des graisses ; en cas de manque, la maladie d'Addison. Des troubles dans la production des glucocorticoïdes sont liés à certaines formes de diabète.

D'autres corticoïdes, telle l'aldostérone, gèrent des composés comme le sel ou le potassium qui jouent un rôle dans la pression sanguine.

En toxicologie, les glandes surrénales productrices des hormones corticoïdes sont considérées comme des organes particulièrement sensibles aux substances à action de perturbation endocrinienne. Pourtant chez l'homme, les informations concernant un effet des perturbateurs endocriniens sur les glandes surrénales sont peu nombreuses. En théorie, les perturbateurs endocriniens peuvent altérer les réponses au stress et modifier les fonctions

cognitives. In utero, ils pourraient affecter le fonctionnement normal de la fonction surrénale, des troubles qui persisteraient à l'âge adulte.

Chez l'animal, l'exposition aux PCB a été associée aux niveaux particulièrement bas de glucocorticoïdes observés chez des ours polaires, des poissons ou des oiseaux. Des troubles ressemblant à la maladie de Cushing chez l'homme ont été identifiés dans trois espèces de phoques de la mer Baltique, en lien avec leur imprégnation par les PCB et le DDT. Depuis la baisse du niveau de ces polluants, les populations de phoques se sont régénérées.

L'arsenic, qui pollue naturellement de nombreuses sources d'eau dans le monde et est largement utilisé comme préservatif du bois, peut interférer dans la relation complexe des glucocorticoïdes avec leurs récepteurs, ce qui pourrait expliquer l'effet cancérigène de ce métal.

2.1.4. Hormones thyroïdiennes et bon développement du cerveau

Les hormones thyroïdiennes soutiennent pratiquement tous les systèmes vitaux : fonction sanguine, cardiaque, pulmonaire, osseuse, etc. Elles garantissent le développement adéquat du cerveau, du squelette et des organes. Insuffisantes ou en surnombre, elles font dérailler la délicate balance de l'organisme et provoquent des troubles du développement et des maladies. Elles sont surtout produites par la glande thyroïde au bout d'un processus long et complexe. La principale hormone thyroïdienne est la thyroxine. Seules ou en association avec d'autres hormones, les hormones thyroïdiennes sont indispensables aux processus de reproduction et de croissance, et interviennent jusque dans le comportement. Aucun vertébré ne pourrait vivre sans elles.

Les concentrations en hormones thyroïdiennes doivent être en quantité suffisante in utero et au tout début de la vie pour assurer un bon développement du cerveau, la maturation osseuse, et le niveau adéquat de l'hormone de croissance. Un déficit peut impacter non seulement la croissance, mais aussi l'audition, le contrôle moteur et l'intelligence des nouveau-nés et des enfants.

Au cours de la vie, les hormones thyroïdiennes assurent, en liaison avec l'oxygène, la balance énergétique de l'organisme. L'hyperthyroïdisme se manifestera par une perte de poids, une accélération des battements cardiaques, de l'irritabilité, l'hypothyroïdisme par un gain de poids, de l'apathie, un ralentissement du rythme cardiaque.

De nombreuses substances chimiques dont les dioxines, les PCB et les métabolites du DDT interfèrent avec la fonction thyroïdienne en modifiant la quantité d'hormone produite ou en altérant leur distribution dans les différents organes et tissus.

2.2. Les perturbations du système endocrinien par des substances chimiques

Les composés chimiques qui interfèrent avec les fonctions hormonales naturelles ont été appelés de différentes façons, les termes les plus courants sont ceux de perturbateurs endocriniens et de substances chimiques perturbatrices endocriniennes (PE).

Les PE diffèrent par leur origine, leurs capacités, leur cycle de vie, leurs effets. Beaucoup sont des substances chimiques produites pour des usages spécifiques et sont utilisés dans des pesticides, des plastiques, des cosmétiques, et bien d'autres produits. Certains PE sont générés lors de la fabrication ou la décomposition d'autres substances chimiques. Il existe aussi des plantes à action œstrogénique, le soja par exemple, appelées phytoestrogènes.

Les PE agissent aux différents niveaux de la fonction endocrinienne. Ils peuvent se lier avec les récepteurs des hormones, les imiter, les bloquer, ou modifier leur action. Ils peuvent modifier les signaux, ou envoyer une réponse inadaptée qui sera sans effet ou qui entraînera un effet plus faible ou plus fort ou totalement différent de celui des hormones naturelles. Ils peuvent agir indirectement en altérant la manière dont les hormones naturelles, les protéines transporteuses et les récepteurs sont produits, utilisés et éliminés. Un PE peut avoir simultanément plusieurs actions différentes.

2.2.1. Au niveau des récepteurs

Un moment, les scientifiques ont pensé que seule une hormone déterminée pouvait stimuler un récepteur particulier, comme si une seule clef pouvait ouvrir une seule porte. Puis ils se sont aperçus que la réalité n'était pas si simple et que des molécules qui n'étaient pas des hormones pouvaient également exploiter le système. Comme les hormones naturelles, une batterie de composés étrangers à l'organisme, bien que différents en forme et structure, sont capables de s'introduire dans la circulation sanguine entrer en contact avec une cellule, y pénétrer et se lier avec un récepteur. C'est comme si des imposteurs s'emparaient de la serrure, ouvraient la porte et trompaient le récepteur. Une fois lié au récepteur, l'intrus peut produire une variété d'événements : provoquer une réponse hormonale normale ou anormale, ou bien choisir de ne pas répondre en bloquant le récepteur, empêchant ainsi les hormones naturelles de se lier aux récepteurs.

L'estrogène synthétique, l'éthinylestradiol utilisé dans la pilule contraceptive, fait partie des substances imitant les hormones naturelles capables de produire une réponse hormonale normale.

Parmi les composés chimiques qui provoquent une réponse hormonale anormale, on trouve le DDT et son métabolite le DDD, ou encore un alkylphénol employé comme détergent. Dans les deux sexes, ces substances peuvent produire une réponse de type œstrogénique, mais au mauvais moment ou dans des proportions imprévues. Un tel comportement peut accroître chez les mâles des caractéristiques féminines, causer des malformations chez les petits et mettre en danger la reproduction et la survie d'une espèce.

Certains perturbateurs ont une attitude antagoniste : ils bloquent le récepteur, l'empêchant de répondre au signal d'une hormone naturelle. La chlordécone et le DDD sont ainsi capables de bloquer les récepteurs de la progestérone entravant la capacité des cellules spermatiques à féconder l'ovule. Administrée à des rats pendant la gestation, la vinclozoline, un fongicide, provoque des anomalies de l'appareil reproducteur des mâles. Parmi les substances capables de bloquer les récepteurs hormonaux, on trouve aussi un médicament antiœstrogénique, le tamoxifène, utilisé pour traiter certains types de cancer du sein.

2.2.2. Au niveau des transporteurs

Certains perturbateurs endocriniens interfèrent dans le transport de l'hormone vers son récepteur en se liant aux protéines qui convoient les hormones stéroïdes et thyroïdiennes. Soit le perturbateur éjecte l'hormone naturelle, l'empêchant de rejoindre son récepteur, et provoque son élimination par le foie ou les reins, soit le perturbateur, en s'attachant à la protéine transporteuse, la modifie et détruit sa capacité à se lier à d'autres molécules. Ou bien encore, le perturbateur modifie la vitesse à laquelle la protéine de transport libère l'hormone au niveau de la cellule cible. Le pentachlorophénol, un organochloré persistant

utilisé comme herbicide et pesticide, ralentit considérablement le processus de liaison de la testostérone avec ses récepteurs. Plusieurs substances chimiques, phénols et phtalates notamment, entrent en compétition avec l'estradiol et la testostérone pour la liaison avec les protéines transporteuses des hormones stéroïdes et sexuelles.

Dans tous les cas de figure, les conséquences sont les mêmes : trop peu d'hormone rejoint la cellule cible. Le corps perçoit un manque et la glande productrice de l'hormone se met à fabriquer de plus en plus une hormone qui n'atteint jamais la cellule cible qu'elle est censée rejoindre. Ainsi, la glande thyroïde peut compenser la destruction des hormones thyroïdiennes en en surproduisant, au risque de se développer de manière excessive pour finir par former un goitre. C'est ce qui a été constaté dans les populations de truites et de saumons exposés à la pollution des Grands Lacs par les PCB dans les années 1970 et 1980. En laboratoire, des rats exposés aux PCB ont développé les mêmes symptômes.

2.2.3. Mise en péril des équilibres

Les mécanismes et les rouages qui assurent l'équilibre hormonal sont fragiles. Certaines enzymes spécialisées maintiennent la balance des hormones stéroïdes et thyroïdiennes en contribuant au processus de production et de dégradation naturelle des hormones pour faciliter leur élimination. Elles sont aussi capables de détruire des substances étrangères à l'organisme dont certaines potentiellement toxiques. Un dérèglement de l'action de ces enzymes par une perturbation endocrinienne peut rendre toxique un composé qui était resté sans effet jusque-là. Quelques PCB peuvent ainsi être transformés en compétiteur de la protéine transporteuse de l'hormone thyroïdienne et déstabiliser dangereusement l'équilibre de cette hormone dans le corps, entraînant une surproduction ou une sous production. Trop d'hormone thyroïdienne cause irritabilité et perte de poids, trop peu apathie et gain de poids.

2.3. Les effets des perturbateurs endocriniens sur les humains

Les premières recherches relatives aux effets des substances à action hormonale ont concerné le système reproducteur.

2.3.1. Du côté des hommes

Le développement du système reproducteur masculin est régulé par les hormones sexuelles, principalement les androgènes. Il apparaît de plus en plus évident que les substances chimiques perturbatrices endocriniennes, et tout particulièrement celles ayant une action antiandrogénique, jouent un rôle clé dans les troubles affectant le développement et le maintien de la santé masculine.

Sperme en berne

Les données de l'étude d'Elisabeth Carlsen (voir chapitre 1), à l'origine de l'alarme sur la baisse de qualité du sperme, ont été réexaminées par d'autres scientifiques. Aux États-Unis, la diminution de la concentration du sperme a été de 1,5 % par an de 1938 à 1988, en Europe de 3,5 % par an de 1971 à 1990. En France, une étude de 2012 portant sur plus de

26 000 hommes a montré un déclin de la qualité du sperme entre 1989 et 2005. La baisse de la qualité du sperme rend impossible ou retarde la conception d'enfants.

D'autres études, réalisées en divers endroits du monde, ont livré des résultats divergents. Plusieurs indiquent une variation dans le temps de la baisse de la qualité du sperme, au moins dans certaines régions, mais relèvent qu'il ne s'agit pas d'un phénomène global.

Des facteurs génétiques ou ethniques ont été mis en avant pour expliquer ces différences géographiques notoires. Des facteurs environnementaux ont été aussi mis en cause.

Au début des années 2000, des enquêtes ont montré que la qualité du sperme variait fortement d'un État à l'autre des États-Unis. Des études complémentaires ont démontré que la plus ou moins bonne qualité du sperme était liée au niveau de contamination par des pesticides utilisés en agriculture.

La relation entre baisse de qualité du sperme et contamination par les PCB, le DDT et la dioxine a été observée dans de nombreux pays.

L'empreinte de la dioxine de Seveso

Le 9 juillet 1976 à midi, un nuage rouge s'échappe de la cheminée de l'usine Icmesa, à proximité de la ville de Seveso, à 25 km au nord de Milan. Le disque de sécurité d'un réacteur du département de production de trichlorophénol (destiné à la fabrication d'herbicides et d'antiseptiques) s'est rompu. La fuite durera une heure. Le nuage toxique se dépose sur un territoire de plusieurs centaines d'hectares brûlant la végétation, et affectant les oiseaux et les animaux de ferme, dont beaucoup mourront les jours suivants. Les personnes intoxiquées au passage du nuage souffrent de maux de tête, de nausées et d'irritations oculaires. Plusieurs enfants sont hospitalisés pour des brûlures sur les parties exposées de leur corps.

L'usine Icmesa appartenait à la société suisse Givaudan, à l'époque filiale d'Hoffman Laroche. Le groupe chimique annoncera dix jours plus tard que le nuage toxique contenait de la dioxine, la 2,3,7,8, tétrachlorodibenzo-p-dioxine ou TCDD, appelée depuis lors dioxine de Seveso. L'inquiétude manifestée par la population est énorme et justifiée par le fait que la TCDD s'est révélée très toxique et cancérigène lors d'études sur des animaux. Ses effets chez l'homme sont alors peu connus, notamment lors d'une exposition environnementale*.

Le suivi des populations contaminées par la dioxine à Seveso a indiqué que les hommes, exposés à un âge compris entre un an et neuf ans, avaient à l'âge adulte

une baisse de la concentration du sperme et de sa mobilité. L'effet inverse était observé lorsque l'exposition a lieu entre dix ans et dix-sept ans. Pour ces deux tranches d'âge, l'exposition a entraîné des perturbations hormonales persistantes au cours de la vie.

Les résultats de la catastrophe de Seveso laissent supposer qu'une même substance peut agir en sens inverse suivant le moment de l'exposition, et imprégner sa marque la vie durant. Ces perturbations sont apparues à des niveaux d'exposition comparables aux niveaux de dioxine observés dans les pays industrialisés dans les années 1970 et 1980. Ceci pourrait expliquer en partie la baisse de la qualité du sperme observée chez les jeunes hommes des pays industrialisés.

Une seconde étude de suivi des personnes affectées par l'accident de Seveso, publiée en 2011, a porté sur les effets d'une exposition à la TCDD pendant la période périnatale sur la qualité du sperme à l'âge adulte. Elle a cherché à distinguer les effets d'une exposition in utero seule, des effets d'une exposition cumulée in utero et lors de l'allaitement.

Cette seconde étude a analysé le sperme de 39 hommes, âgés entre 18 et 26 ans, nés de mères qui vivaient en 1976 dans la zone la plus polluée par la TCDD: 21 avaient été allaités et 18 avaient été nourris avec des biberons de lait en poudre. Ils ont comparé les résultats à autant de témoins, de même âge et de même statut socioéconomique, mais de mère n'ayant pas vécu dans les zones contaminées par la TCDD.

Une réduction d'environ 50% de la quantité des spermatozoïdes a été observée chez les fils allaités exposés par rapport aux témoins. Le même écart était observé parmi les enfants exposés entre les allaités et ceux qui avaient été nourris au biberon. Chez ceux qui avaient été nourris au biberon, aucune différence n'a été constatée entre les fils exposés et les témoins.

Ces études renforcent l'hypothèse d'un lien entre la dioxine et la baisse de la qualité du sperme dans plusieurs pays industrialisés chez les hommes jeunes nés dans les années 1970 et 1980 de mères nées dans les

années 1950 et 1960, période où la pollution par les dioxines et leurs équivalents a été maximale.

Depuis la fin des années 1990, l'imprégnation par la dioxine des femmes âgées de 20 à 40 ans a fortement diminué en Europe et aux États-Unis. Les inquiétudes se tournent désormais vers les régions à forte croissance industrielle où l'on constate une large dispersion environnementale de perturbateurs endocriniens tels que les dioxines et leurs équivalents.

* En 1997, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé la 2,3,7,8-TCDD dans le groupe 1 des cancérigènes avérés pour l'homme.

Déséquilibre du sex-ratio au détriment des garçons

Le sex-ratio se mesure en divisant le nombre des naissances masculines par celui des naissances féminines. Il est « naturellement » de l'ordre de 1,05, soit 105 naissances de garçons pour 100 naissances de filles. Ce qui s'exprime aussi par une proportion de population masculine de 0,515. Le sex-ratio est réputé stable dans le temps. Dans plusieurs pays européens, il a décliné de 1970 à 1990. Une analyse des statistiques de naissances au Japon, de 1970 à 1999, et aux États-Unis, de 1970 à 2002, indique qu'il y a eu un déficit de naissances masculines de 127 000 au Japon, et de 135 000 aux États-Unis dans la population blanche. La proportion de morts fœtales masculines a également progressé au cours de la même période dans ces deux pays. Les auteurs de l'étude posent la question de la responsabilité des perturbateurs endocriniens dans cette évolution du sex ratio dans les pays industrialisés.

Un déficit de garçons a été observé dans la descendance de groupes de travailleurs exposés au DBCP aux États-Unis, de travailleurs exposés à des pesticides aux Pays-Bas, ainsi que des travailleurs russes affectés à la fabrication de l'herbicide 2,4,5,-trichlorophénoxyacétique (ou 2,4,5 T).

Après l'accident de Seveso, parmi la population la plus exposée à la dioxine, le nombre des naissances de filles a dépassé celui des garçons. L'effet a persisté dans le temps, notamment parmi les hommes qui avaient été exposés avant l'âge de 19 ans. Chez ces pères, le nombre de filles a été significativement plus élevé que celui des garçons, avec un sex ratio se situant à 0,380. Selon une étude américaine de 2015, le sexe des enfants peut être influencé par une exposition des parents au bisphénol A (BPA) et aux phtalates. Chez les pères, la contamination par les phtalates était associée à un nombre excessif de naissances féminines, tandis que chez les mères, elle était associée à un nombre excessif de garçons.

Malformations des organes génitaux masculins

Une abondante littérature scientifique est consacrée aux malformations des organes génitaux des mâles à la suite d'une exposition à des substances œstrogéniques ou antiandrogéniques pendant les périodes critiques du développement embryonnaire. Les premières provoquent une réduction de la taille des testicules, ainsi qu'une augmentation du volume

de la prostate. Les secondes sont responsables d'une diminution de la distance anogénitale (signe de féminisation) et hypospadias.

Chez les êtres humains, plusieurs rapports font état d'une augmentation dans le temps de la fréquence des malformations des organes génitaux masculins, notamment cryptorchidies et hypospadias (voir l'encadré).

Malformations des organes génitaux masculins

La cryptorchidie est l'absence dans le scrotum (sac qui contient les testicules) d'un ou des deux testicules. Des études épidémiologiques menées dans des milieux fortement exposés aux pesticides ont montré une incidence accrue de malformations de l'appareil urogénital et des cryptorchidies. Une étude danoise (1997-2001) a mis en évidence une relation entre le taux de diphenyls éthers polybromés (PBDE) dans le lait maternel et la cryptorchidie.¹¹

Une étude cas témoins, réalisée entre 2002 et 2005 dans deux maternités du sud de la France, a mesuré dans le lait des mères allaitantes 15 composés connus pour leurs effets antiandrogéniques et/ou œstrogéniques. Tous les échantillons de lait maternel étudiés étaient contaminés, notamment par un ensemble composé de PCB, de DDE (métabolite du DDT), de phtalates et d'hexachlorobenzène (HCB). Les concentrations de cet ensemble de substances étaient plus élevées dans les cas de cryptorchidie. Le risque de cryptorchidie était deux fois et demie plus élevé parmi les enfants les plus exposés aux PCB in utero par rapport aux moins exposés. Les résultats de cette étude vont dans le même sens que des études comparables menées en Espagne et en Scandinavie.

Depuis 1994, l'Institut national du cancer des États-Unis organise le suivi de toutes les cohortes d'hommes et de femmes ayant été exposés au DES in utero. Une publication de 2009 fait état, pour les exposés, d'un risque multiplié par deux pour la cryptorchidie et par deux et demi pour des pathologies testiculaires (inflammation et

infection). Lorsque l'exposition au DES a commencé avant la 11^e semaine de grossesse, le risque est multiplié par trois.

Au début des années 2010, une étude danoise et une étude néerlandaise ont observé une relation entre la prise de paracétamol (un médicament antidouleur très répandu) par la mère en début de grossesse et une augmentation du risque de donner naissance à un garçon atteint de cryptorchidie.

L'hypospadias est une malformation qui se caractérise par le positionnement de l'ouverture de l'urètre le long du pénis plutôt qu'à son extrémité. Une augmentation de la survenue de cette malformation a été rapportée en Australie, en Europe et aux États-Unis. Elle peut être due à une meilleure déclaration des cas rencontrés. Des causes environnementales ont aussi été évoquées.

De 2009 à 2014, une équipe française¹² a comparé 400 garçons atteints d'hypospadias, en excluant les cas d'origine génétique, à 300 autres indemnes de la malformation. Le risque d'hypospadias était trois fois plus élevé lorsque le métier des parents les exposait à des perturbateurs endocriniens, présents notamment dans des peintures, des solvants, des détergents et des pesticides. Parmi les secteurs les plus concernés : chez les mères, les activités de nettoyage, la coiffure et l'esthétique, ainsi que le travail en laboratoire ; chez les pères, le secteur agricole.

Des études ont montré chez les fils des femmes exposées in utero au DES un risque d'hypospadias plus élevé (voir chapitre 1). Dans ce cas, les effets transgénérationnels possibles, via des mécanismes épigénétiques¹³, ont été évoqués.

11. Les PBDE sont utilisés notamment pour ignifuger des matières plastiques et des textiles. Certains sont réglementés et/ou en voie d'interdiction, d'autres interdits.
12. Kalfa N. *et al.* (2015) Is hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptors? A French collaborative controlled study of a cohort of 300 consecutive children without genetic defect, *European Urology*, 68 (6), 1023-1030.
13. L'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes pouvant être transmis lors des divisions cellulaires, sans modification de l'ADN. Les mécanismes de transmission intergénérationnelle de modifications dans l'activité des gènes sont encore mal connus (Source : www.inserm.fr).

Cancers du testicule

Dans les pays industrialisés, qui possèdent des registres du cancer depuis le milieu du XX^e siècle, une forte augmentation de l'incidence des cancers du testicule a été observée. En Suède, cette augmentation a été de 2,4 % par an entre 1984 et 1993 et de 1,4 % entre 1994 et 2003. Selon des données recueillies dans neuf pays du nord de l'Europe, le cancer du testicule serait le cancer le plus fréquent chez les hommes jeunes, le pic de son incidence se situant entre 25 et 34 ans.

Les variations d'incidence du cancer du testicule entre les pays donnent du crédit à l'hypothèse d'un impact de facteurs environnementaux. Selon plusieurs études, si des immigrants de première génération ont un taux de cancer du testicule comparable à celui de leur pays d'origine, l'incidence de cette maladie parmi la seconde génération est comparable à celle du pays d'adoption.

Le cancer du testicule semble avoir une origine prénatale. Aucune substance chimique n'a été incriminée car il est bien difficile de retracer l'exposition parentale à 30 ans de distance.

Cancer de la prostate

La glande prostatique est une structure hormonodépendante. Avec l'âge, l'augmentation des troubles hormonaux est bien connue pour être un des facteurs contribuant à la hausse des affections de la prostate. Les perturbateurs endocriniens sont capables eux aussi de troubler le fonctionnement de la prostate de multiples manières. Ce qui sous-tend l'hypothèse d'un lien entre l'augmentation des cancers de la prostate et l'exposition à ces substances.

Le cancer de la prostate est le cancer masculin le plus couramment diagnostiqué dans les pays développés. Pour les Américains, il est la seconde cause de mortalité par cancer. Un Américain sur deux de plus de 60 ans serait atteint d'une hyperplasie bénigne de la prostate. Plusieurs facteurs de risques de cancers de la prostate ont été identifiés : génétiques, ethniques, alimentaires. Les hormones stéroïdiennes jouent un rôle déterminant dans l'initiation et la progression du cancer de la prostate. Des troubles de la régulation hormonale stéroïdienne au stade fœtal seraient un facteur de prédisposition. Pour la population générale, un lien direct entre des perturbateurs endocriniens environnementaux et le cancer de la prostate n'a pas été établi, même si certaines données vont dans ce sens. Les données les plus convaincantes proviennent d'études réalisées dans le monde paysan et industriel.

Agricultural Health Study, une étude américaine conduite de 1993 à 1997, a examiné la relation entre 45 pesticides d'usage courant et l'incidence du cancer de la prostate dans un groupe d'environ 55 000 travailleurs, applicateurs de pesticides. Un excès de risque de cancer de la prostate faible, mais statistiquement significatif, a été observé par rapport à la population générale. La seule substance pour laquelle une relation dose réponse¹⁴ a été observée était le méthyl bromide, un fongicide.

Chez les applicateurs ayant des antécédents familiaux de cancers de la prostate, une augmentation du risque a été corrélée avec plusieurs substances, ce qui suggère une interaction entre environnement et génétique. Parmi ces substances, quatre sont des thiophosphates. Ces substances n'ont pas d'activité estrogène ou antiandrogène, mais ont la

14. La relation dose-réponse est la relation entre une exposition à une substance toxique et le nombre de personnes qui présentent un effet donné ; généralement la proportion des personnes affectées par une dose donnée augmente avec l'accroissement de la dose (source : Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité au travail, www.cnesst.gouv.qc.ca).

capacité d'inhiber certaines enzymes, perturbant l'équilibre hormonal et contribuant ainsi à l'accroissement du risque de cancer de la prostate.

L'activité estrogène et antiandrogène (voir p. 9-10) des PCB, et leur capacité à s'accumuler dans le corps humain en font des candidats perturbateurs de la glande prostatique. Une étude sur des hommes suédois souffrant d'un cancer de la prostate a montré une association significative avec les PCB dans le quart le plus contaminé par rapport à un groupe témoin. En 2006, une étude américaine portant sur plus de 14 000 travailleurs fabriquant des transformateurs électriques, potentiellement exposés aux PCB, montre une forte corrélation entre la dose d'exposition cumulée et la mortalité par cancer de la prostate. Cette corrélation avait aussi été observée précédemment dans des groupes de travailleurs du secteur de l'électricité.

L'utilisation de l'insecticide chlordecone pendant plus de 30 ans dans les Antilles françaises a provoqué une augmentation des cas de cancer de la prostate parmi la population et les travailleurs exposés (voir aussi chapitre 1).

2.3.2. Du côté féminin

Si les effets du DES ont d'abord été observés chez les filles exposées in utero, la recherche sur les causes environnementales des atteintes au système reproducteur féminin a néanmoins été très tardive. Faute d'études, le rôle des perturbateurs endocriniens dans la survenue de plusieurs maladies féminines est peu documenté.

Puberté précoce

Chez les humains, les variations de l'âge de la puberté sont importantes et ne s'expliquent pas seulement par la génétique. Chez les filles, l'âge de la puberté s'est abaissé au cours de la seconde moitié du XX^e siècle aux États-Unis et dans plusieurs pays industrialisés : l'apparition des seins se situant désormais en moyenne entre 9 ans et 11 ans environ, et les premières règles entre 12 ans et 13,5 ans environ. Dans les pays en développement, l'âge des premières règles se situerait entre 13 ans et 16 ans environ. Cette variation est pour les spécialistes un indicateur de l'influence de facteurs environnementaux sur l'âge de survenue de la puberté.

Le développement des caractères sexuels secondaires avant l'âge de 8 ans pour les filles et 9 ans pour les garçons est un critère de diagnostic de puberté précoce. Les filles sont davantage concernées que les garçons.

Une équipe belge s'est interrogée sur la forte proportion d'enfants migrants (28 %) dans une série de 145 enfants présentant une puberté précoce. Le dosage dans le sang de huit pesticides organochlorés a révélé la présence de DDE, un métabolite¹⁵ du DDT, chez les enfants migrants et sa quasi-absence chez les enfants belges.

Des études in vitro et in vivo sur des rats¹⁶, entreprises ultérieurement, ont mis au jour un mécanisme complexe de perturbation endocrinienne qui serait dû à la fois à l'exposition des enfants au DDT et au DDE dans leur pays d'origine et à l'arrêt de cette exposition après leur arrivée en Belgique.

15. Un métabolite est un produit qui résulte de la transformation d'une substance chimique au sein d'une cellule, d'un tissu, ou du sang.

16. Krstevska-Konstantinova M. *et al.* (2001) Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium : evidence of previous exposure to organochlorine pesticides, *Human Reproduction*, 16 (5), 1020-1026.

Aux États-Unis, plusieurs substances chimiques présentes dans des produits ménagers ou de soins corporels ont été reliées à des pubertés précoces. À l'inverse, l'exposition au plomb est associée à un retard de puberté.

De nombreuses études sur des animaux ont montré qu'une exposition, pendant les périodes embryonnaire et néonatale, à des estrogènes synthétiques et naturels pouvait accélérer la puberté.

Cancers du sein

Dans les dernières décennies du XX^e siècle, l'incidence du cancer du sein a fortement progressé partout dans le monde, mais de manière géographiquement inégale. Même là où son incidence est plus faible, c'est le premier cancer féminin. Dans les pays industrialisés, environ 10 % des femmes seront atteintes d'un cancer du sein au cours de leur vie.

Le développement et l'évolution de la glande mammaire au cours de la vie sont aujourd'hui bien connus. Les phases de transformations les plus importantes (développement embryonnaire, période prépubertaire et grossesse) sont celles au cours desquelles les hormones ovariennes et hypophysaires jouent un rôle central. Ce sont également des périodes de susceptibilité et de vulnérabilité accrues. Les risques de cancer du sein classiquement reconnus (âge des premières règles, de la première grossesse, de la ménopause, etc.) sont associés à l'exposition aux hormones ovariennes au cours de la vie.

L'influence des perturbateurs endocriniens sur la survenue du cancer du sein a été mise en évidence par plusieurs études scientifiques.

Des études publiées en 2006 et 2007 font état d'un risque multiplié par deux après 40 ans, et par trois après 50 ans, pour les femmes exposées au DES.

En 1993, une étude avait rapporté une association positive entre le DDE, le principal métabolite du DDT, et le risque de cancer du sein. D'autres études n'ont pu mettre en évidence un tel risque. Peut-être parce qu'au moment de la survenue de la maladie, la présence du DDT, ou d'autres substances pouvant être à l'origine du cancer, n'était plus détectable.

Pour éviter cet écueil, une étude réalisée en 2007 aux États-Unis a mesuré l'exposition au DDT de jeunes femmes enrôlées, de 1959 à 1967 (années du pic d'utilisation du DDT), dans un programme d'études concernant la santé reproductive (*Child Health and Development study*). L'étude a montré une augmentation du risque de développer un cancer du sein ou de décéder de la maladie avant l'âge de 50 ans parmi les femmes exposées au DDT avant l'âge de 14 ans.

Poursuivant leurs travaux, les auteurs de l'étude ont étudié le risque de cancer du sein en rapport avec l'exposition au DDT subie in utero parmi 9 300 femmes dont les mères avaient été enrôlées dans le programme. Les résultats, publiés en 2015, indiquent chez les 25 % de femmes dont les mères étaient les plus imprégnées par le DDT un risque de cancer du sein multiplié par 3,7¹⁷. L'auteur de l'étude estime que ces résultats devraient être pris en compte dans l'évaluation de l'utilisation du DDT dans les pays où elle se poursuit, comme l'Inde ou l'Afrique du Sud.

Le bisphénol A (BPA) est une substance chimique produite à grande échelle et qui entre dans la fabrication de très nombreux objets de la vie courante (voir chapitre 3). Le fait que le BPA soit présent dans les urines de la presque totalité de la population des pays

17. Cohn B.A. *et al.* (2007) DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure, *Environmental Health Perspectives*, 115 (10), 1406-1414; Cohn B.A. *et al.* (2015) DDT exposure in utero and breast cancer, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100 (8), 2865-2872.

industrialisés, et en proportion plus élevée chez les enfants et les adolescents, a entraîné la réalisation de nombreuses expérimentations animales. Dans une étude chez des rats, 33 % des animaux exposés à 250 µg de BPA par kilo de poids corporel, entre le neuvième jour de grossesse et le premier jour de vie, ont développé un cancer de la glande mammaire à l'âge adulte. Il n'a été observé aucun cancer chez les animaux non exposés.

Le DES, le DDT et le BPA ne sont pas les seules substances chimiques à action hormonale impliquées dans l'augmentation des risques de cancers du sein. Selon un rapport d'une organisation philanthropique, le Breast Cancer Fund, publié en 2015, d'autres substances chimiques sont aussi suspectées (solvants, pesticides, PCB), ainsi que les troubles du rythme circadien liés au travail de nuit.

Impact sur la fertilité et la fécondité

Dans les pays industrialisés, un nombre grandissant de couples éprouvent des difficultés à concevoir. Au Danemark, 8 % des grossesses aboutissant à une naissance ont été obtenues grâce à des techniques de procréation médicalement assistée. La faible qualité du sperme est incriminée : de 20 % à 40 % des jeunes Danois ont une qualité du sperme qui n'est pas optimale. Les garçons ne sont pas seuls en cause. Les troubles de la reproduction des jeunes femmes contribuent en proportion égale aux facteurs d'origine masculine à la baisse de la fécondité. Cependant, les raisons de la baisse de fécondité des femmes sont moins connues.

Les difficultés rencontrées par les couples peuvent être en partie expliquées par l'âge plus élevé auquel ils décident de fonder une famille. Mais cette réalité sociologique n'explique pas à elle seule l'infertilité rencontrée chez les jeunes femmes de moins de 25 ans.

Des spécialistes ont établi un lien entre les problèmes de fertilité des jeunes femmes et leur exposition à des substances telles que le DES, la fumée de cigarette, la pollution atmosphérique, le DDT, le BPA ou encore les PCB. Plusieurs études sur des groupes de travailleuses employées dans l'agriculture industrielle et de travailleurs exposés à des pesticides ont montré un risque plus élevé d'infécondité, et des difficultés à concevoir, liés au niveau d'exposition. Cependant, si un lien avec une perturbation endocrinienne est plausible, il n'a pas encore été clairement établi.

Autres troubles

Le système reproducteur n'est pas la seule cible des perturbateurs endocriniens. D'autres fonctions sont également visées, notamment la fonction thyroïdienne.

Depuis plusieurs dizaines d'années, des maladies de la thyroïde sont en augmentation et affectent environ deux milliards de personnes dans le monde. Elles concernent tout particulièrement les enfants et les adolescents, mais de 6 à 10 % des adultes sont aussi touchés. L'hypothyroïdie est la maladie la plus fréquente et frappe davantage les femmes. Elle peut entraîner à la longue des risques cardiaques et du diabète. Des facteurs génétiques et aussi environnementaux peuvent influencer la santé thyroïdienne. Des observations sur des animaux de laboratoire et dans la faune sauvage montrent que les perturbateurs endocriniens joueraient un rôle dans les troubles de la fonction thyroïdienne. Le lien entre les PCB, les PBDE, les pesticides organochlorés et des désordres de la fonction thyroïdienne des mammifères marins, des poissons et des oiseaux a été établi dans plusieurs régions du monde : la région des Grands Lacs des États-Unis, la mer de Barents et les baies de Tokyo et de San Francisco, notamment.

En fait, de nombreuses substances chimiques sont capables d'interférer avec la fonction thyroïdienne et d'agir sur l'hormone thyroïdienne. Cependant, peu de substances ont

été testées dans cet objectif. Les études les plus concluantes concernent les PCB. Ils réduisent les niveaux d'hormone thyroïdienne disponibles dans l'organisme, ce qui peut avoir un impact sur le développement du cerveau. Dans plusieurs études, un lien inverse entre le degré de contamination par les PCB et le niveau des performances cognitives des enfants a été montré. Certains phtalates peuvent tout comme les PCB diminuer le taux d'hormone thyroïdienne présent dans l'organisme. Pour l'OMS, il est urgent d'en savoir plus étant donné l'impact potentiel important sur la population et leur coût économique considérable.

Les perturbateurs endocriniens sont également mis en cause pour expliquer l'augmentation des troubles comportementaux des enfants depuis une vingtaine d'années, notamment des cas d'autisme et d'hyperactivité. L'hypothèse est plausible au regard des connaissances acquises sur les effets neurologiques et comportementaux de l'exposition au plomb, au méthylmercure¹⁸ et aux PCB. Une étude canadienne a montré des troubles du comportement typiques de l'autisme chez des rats exposés in utero à un cocktail de phtalates et de composés bromés utilisés comme retardateurs de flamme à des doses comparables à l'exposition humaine. Les mâles étaient plus affectés que les femelles.

Durant les trente dernières années, la prévalence de l'obésité et du diabète a progressé. Ces maladies ont une origine endocrinienne et sont donc particulièrement sensibles à l'action de perturbateurs endocriniens présents dans l'environnement. Des études chez l'animal suggèrent que l'exposition pendant la gestation à certains perturbateurs endocriniens peut influencer le métabolisme du cholestérol, favoriser un gain de poids et le diabète de type 2¹⁹. Plusieurs études ont rapporté un excès de poids lors d'une exposition pendant la gestation à des substances à action œstrogénique. L'effet est inverse lorsque l'exposition a lieu à l'âge adulte. Ce qui confirme l'importance du moment où les effets des perturbateurs endocriniens sont évalués.

Chez l'être humain, une exposition in utero à des polluants organiques persistants (POP) a été associée à un excès de poids pendant les premières années de vie. Chez l'adulte, une exposition à la dioxine et aux POP est liée à la survenue d'un diabète de type deux.

L'hypothèse de substances à action « obésogène » expliquant la progression de différentes maladies métaboliques devrait faire l'objet de davantage de recherches. Une étude de 2012 insiste sur le rôle que pourraient jouer les perturbateurs endocriniens, et particulièrement le BPA, dans l'épidémie humaine d'obésité observée depuis une vingtaine d'années. Elle s'appuie sur les nombreuses observations faites chez des rongeurs qu'une exposition in utero à des niveaux de perturbateurs endocriniens comparables à l'exposition humaine entraîne des altérations du système de contrôle nécessaire au maintien d'un poids normal au cours de la vie.

La fonction principale du système immunitaire est de fournir une protection contre les agents infectieux. Les hormones estrogènes et androgènes, indépendamment de leur rôle dans la reproduction, interviennent aussi dans le fonctionnement du système immunitaire. Il est prouvé que les PCB de la mer Baltique ont eu une action nuisible sur le système immunitaire des animaux marins en diminuant leurs défenses et en les rendant ainsi plus vulnérables aux agents infectieux et au développement de cancers.

18. Le mercure rejeté dans la nature par les activités humaines se transforme dans l'eau ou dans les sédiments en méthylmercure facilement absorbable par l'organisme. Le méthylmercure est toxique pour le système nerveux central de l'homme, particulièrement lors d'une exposition in utero et pendant la petite enfance (source : Anses, www.anses.fr).

19. Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente de diabète (90 %). La maladie se caractérise par une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire par un taux trop élevé de glucose (sucre) dans le sang. Cette maladie survient généralement chez les adultes après 40 ans et touche davantage les personnes obèses ou en surpoids. Depuis quelques années, elle affecte des personnes de plus en plus jeunes (source : Inserm).

Chez l'être humain, les allergies, l'asthme, les troubles respiratoires et des maladies auto-immunes²⁰ de la thyroïde pourraient trouver une de leurs origines dans une exposition aux perturbateurs endocriniens.

2.4. La toxicologie classique mise à l'épreuve

Les résultats de travaux menés depuis le début des années 2000 sur les perturbateurs endocriniens ont amené des chercheurs à remettre en question l'approche toxicologique classique.

2.4.1. La dose fait-elle toujours le poison ?

Selon les principes de la toxicologie classique, plus la dose d'une substance augmente plus ses effets sont marqués selon une relation dose-effet linéaire, dite « monotone ». Ce principe, couramment exprimé par la formule « la dose fait le poison », a été énoncé par Paracelse, médecin et alchimiste suisse décédé en 1541 (« Tout est poison et rien n'est sans poison ; la dose seule fait que quelque chose n'est pas un poison »). Tous les étudiants en toxicologie ont entendu de leur professeur que le sucre, le sel et même l'eau pouvaient être un poison si la dose était suffisamment importante.

Des chercheurs universitaires travaillant sur les perturbateurs endocriniens ont remis en question l'universalité du principe de Paracelse. Ils ont observé que certaines hormones naturelles produisent des effets différents suivant la dose, et des effets parfois plus intenses à faible dose. Dans ce cas, la relation dose-effet ne suit pas une ligne monotone continue, mais évolue de manière discontinue, elle est dite alors « non monotone ». Une « relation dose-effet non monotone » a été rapportée pour au moins une douzaine d'hormones naturelles et pour plus de 60 perturbateurs endocriniens, dont le DDT et la dioxine.

Pour l'établissement des valeurs de référence des perturbateurs endocriniens qui permettent de définir les normes d'exposition au travail et dans la vie courante, appliquer le principe d'une « relation dose-effet monotone » a paru aux chercheurs universitaires d'autant plus inapproprié que ces substances pouvaient avoir des effets opposés à faibles ou fortes doses. Ils ont ainsi observé que certains composés chimiques pouvaient à faibles doses favoriser l'action de perturbation endocrinienne et l'inhiber à fortes doses.

2.4.2. Les effets des faibles doses mal pris en compte

Les valeurs toxicologiques de référence des substances chimiques, aux États-Unis comme en Europe, sont déterminées sur base d'études de toxicité menées sur des rongeurs. Ces études suivent les « lignes directrices » de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), dites « études de bonnes pratiques de laboratoire » pour l'évaluation de la toxicité des substances chimiques (ci-après appelées « études BPL »).

²⁰. Les maladies auto-immunes résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui s'attaque aux constituants normaux de l'organisme. C'est par exemple le cas du diabète de type 1, de la sclérose en plaques ou encore de la polyarthrite rhumatoïde (source : Inserm).

Les « études BPL » permettent de calculer la dose journalière tolérable (DJT) et les valeurs toxicologiques présumées sûres pour l'exposition humaine. Les conditions de réalisation et les exigences des études BPL les rendent coûteuses. Elles sont donc généralement financées par les industriels.

Pour de nombreux chercheurs, ces études réalisées chez l'animal ne reflètent pas l'exposition chronique humaine et ne prennent pas en compte les effets survenant à des doses faibles de contaminants tels que les perturbateurs endocriniens. En effet, ces tests consistent généralement à exposer l'animal à des doses généralement élevées sur une courte période. Or, plusieurs substances ont démontré lors d'expérimentations animales une action de perturbation endocrinienne à faibles et même très faibles doses.

Dans l'évaluation des risques posés par l'utilisation du BPA, des chercheurs ont reproché aux agences sanitaires américaines et européennes de ne pas avoir pris suffisamment en compte des travaux de recherches indépendants de l'industrie. Ces travaux auraient été rejetés, disent les chercheurs, parce qu'ils ne correspondent pas aux schémas des études BPL, qui ne sont pas prévus pour mettre en évidence des effets œstrogéniques observés à de très faibles doses.

L'influence des industriels sur les agences chargées de l'évaluation et de la réglementation n'est pas à négliger. Selon les auteurs d'un article sur le BPA écrit pour l'Agence européenne de l'environnement, parmi les 21 experts composant le panel de l'Agence européenne de sécurité alimentaire (EFSA) ayant à examiner le dossier du BPA avant 2013, neuf avaient des liens avec les industriels.

Les auteurs d'un relevé des études sur le BPA, publiées avant 2005, ont constaté que 90 % des études financées sur fonds publics avaient mis en évidence des effets nuisibles. Alors qu'aucune des études financées par l'industrie n'en avait trouvé.

Admettre que les effets de certaines substances suivent des courbes non monotones implique de développer de nouvelles approches pour l'évaluation des risques sanitaires liés aux perturbateurs endocriniens. En outre, cela signifie que pour certaines substances il est impossible d'établir un niveau de dose sûre.

Fin 2011, les auteurs d'un rapport, destiné à la direction générale Environnement de la Commission européenne, ont reconnu que les méthodes d'identification des perturbateurs endocriniens, acceptées, et validées à l'échelon international, ne prennent en compte qu'une gamme limitée de leurs effets connus. Selon eux, les valeurs seuils définies sont largement arbitraires, et non justifiées scientifiquement.

Depuis lors, plusieurs conférences scientifiques ont été organisées par l'EFSA sur les relations dose-effet non monotones. Un examen critique des données disponibles a été confié à des institutions spécialisées dans plusieurs pays européens. D'autres questions restent aussi en suspens, comme celle de la notion de « nocivité » dans l'évaluation des risques. Certains experts estiment que ce n'est pas parce qu'un effet est observé que cet effet est nécessairement nocif, il peut être une réponse adaptative de l'organisme sans répercussion sur la santé.

2.4.3. Le moment fait le poison

La communauté scientifique admet désormais que la période d'exposition est un paramètre influençant la toxicité d'une substance. Une exposition à un même niveau de dose peut entraîner des effets plus importants, ou différents, lors d'une période dite de susceptibilité (période in utero, postnatale, puberté) qu'au cours d'une autre période. C'est ce qui s'est produit parmi les personnes exposées à la dioxine lors de l'accident de Seveso (voir

p. 27-28). Chez l'animal, une exposition au BPA pendant une période de susceptibilité a causé des effets irréversibles différents suivant le moment de l'exposition. De plus, certains effets peuvent se manifester longtemps après l'exposition, parfois à l'âge adulte, car le moment de l'exposition n'est pas nécessairement le moment où l'effet est détecté.

Des critiques ont été formulées concernant le manque de prise en compte par les études de toxicité classique des périodes de susceptibilité accrues. Ainsi, les protocoles d'études OCDE de cancérogenèse ne prévoient pas d'exposer des animaux in utero et de les suivre leur vie entière. Les études de fertilité ne prévoient pas de suivre les portées successives de mères exposées in utero. De même, les tests toxicologiques classiques n'incluent pas des examens détaillés comme l'étude des modifications de la prostate ou de la glande mammaire, ou celle des anomalies neurologiques ou comportementales.

L'OCDE a entrepris la mise au point et l'harmonisation de tests prenant mieux en compte les fenêtres de susceptibilité et les organes ou tissus susceptibles d'être impactés par une perturbation endocrinienne induite par les substances chimiques.

2.4.4. L'effet cocktail

Il est compliqué d'évaluer l'impact de perturbateurs endocriniens car nous ne sommes pas tous exposés de la même manière aux centaines de substances qui peuvent, au travail comme dans la vie courante, avoir un impact sur notre santé. Des spécialistes pensent qu'on fait fausse route en examinant une par une les substances susceptibles de produire un effet endocrinien. Ils estiment que les recherches devraient se focaliser sur les « mixtures ». Les êtres humains sont, dans leur vie quotidienne, exposés à de nombreuses substances qui séparément peuvent ne pas atteindre un seuil d'effet mesurable, mais qui prises ensemble ont un impact négatif, ce qu'on appelle « l'effet cocktail ». Longtemps, les effets de très faibles doses de perturbateurs endocriniens à action œstrogénique ont été niés car on pensait qu'elles étaient trop faibles pour avoir un impact. On s'est ensuite rendu compte que mises ensemble ces très faibles doses pouvaient avoir un effet réel et parfois bien supérieur à celui de l'hormone naturelle. Il est donc impératif de comprendre les mécanismes de l'effet cocktail et d'évaluer les mauvais cocktails auxquels les humains sont exposés.

Une équipe de chercheurs français a testé en laboratoire l'action de 40 produits chimiques, sélectionnés un par un, puis deux par deux, etc., sur un élément du noyau des cellules humaines, appelé PXR, qui organise la détoxification de l'organisme. Ils ont ainsi pu observer l'effet cocktail entre deux molécules : l'éthinylestradiol (l'hormone des pilules contraceptives) et le chlordane, un pesticide interdit au début des années 1980, mais persistant et toujours détecté dans la population. « On voit que séparément, il faut à ces deux substances des niveaux de concentration élevés pour activer PXR, mais que le mélange des deux active le récepteur à des concentrations 10 à 100 fois plus faibles », expliquaient les chercheurs au quotidien *Le Monde* en octobre 2015²¹. Les chercheurs français estiment que le travail ne fait que commencer si l'on sait que 48 récepteurs hormonaux ont été identifiés dans le noyau des cellules et qu'il y a plus de 150 000 substances chimiques présentes dans l'environnement.

21. Des enfants qui naissent « prépollués », *Le Monde*, 1^{er} octobre 2015.

Pour en savoir plus

Bergman Å. *et al.* (dir.) (2013) State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012, Geneva, WHO.

Collaborative on Health and the Environment (2009) *Girl, disrupted: hormone disruptors and women's reproductive health*, Bolinas, CA, CHE.

Diamanti-Kandarakis E. *et al.* (2009) Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society Scientific Statement, *Endocrine Reviews*, 30 (4), 293-342.

European Environment Agency (2012) *The impacts of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments: the Weybridge + 15 (1996-2011) report*, Luxembourg, Publications Office of the European Union.

Gies A. et Soto A.M. (2013) Bisphenol A: contested science, divergent safety evaluations, in European Environment Agency (dir.) (2013) *Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation*, Luxembourg, Publications Office of the European Union, 215-239.

Kortenkamp A. *et al.* (2011) State of the art assessment of endocrine disruptors: final report. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf.

Myers J.P., Zoeller R.T. et vom Saal F.S. (2009) A clash of old and new scientific concepts in toxicity, with important implications for public health, *Environmental Health Perspectives*, 117 (11), 1652-1655.

Vandenberg L.N. *et al.* (2012) Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low dose effects and nonmonotonic dose responses, *Endocrine Reviews*, 33 (3), 378-455.

vom Saal F.S. *et al.* (2012) The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 354 (1-2), 74-84.

Chapitre 3

L'exposition aux perturbateurs endocriniens

L'exposition de la population et des travailleurs aux perturbateurs endocriniens est un sujet difficile à traiter. Et pour cause, il n'y a toujours pas de définition réglementaire des perturbateurs endocriniens. De nombreuses listes circulent, mais aucune n'a d'effet contraignant en termes de prévention des risques.

Dans ce troisième chapitre, nous allons présenter brièvement quelques-unes des difficultés rencontrées dans la prise en compte de la toxicité des perturbateurs endocriniens, puis nous aborderons le problème des perturbateurs endocriniens dans le milieu de travail à travers les exemples des travailleurs du commerce, de la distribution et de l'agroalimentaire.

3.1. L'Europe en attente des critères d'identification

En 2011, les auteurs d'un rapport sur l'état de la science sur les perturbateurs endocriniens adressé à la Commission européenne ont demandé que les substances chimiques considérées comme des perturbateurs endocriniens fassent l'objet de la même attention que les substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction ou que les substances persistantes et bioaccumulatives. Depuis, la réglementation européenne sur les perturbateurs endocriniens se fait attendre.

L'Union européenne a les moyens d'encadrer la production et l'utilisation des produits chimiques grâce à différentes législations: le règlement REACH, les directives et règlements sur les pesticides, les biocides, les cosmétiques, les dispositifs médicaux, la qualité de l'eau, la classification, l'étiquetage et l'emballage, etc. (voir chapitre 4). Mais pour que ces législations couvrent les perturbateurs endocriniens, la Commission européenne doit décider des tests à leur appliquer et

des critères qui devraient conduire à décider d'autoriser, de restreindre, ou d'interdire leur présence sur le marché.

En 2012, la Commission s'était engagée, dans le cadre de la révision de sa stratégie sur les perturbateurs endocriniens et de l'adoption du règlement sur les produits biocides²², à définir au plus tard le 13 décembre 2013 les critères scientifiques retenus pour identifier les substances ayant des propriétés de perturbation endocrinienne.

Elle n'a rempli ses engagements qu'en juin 2016, sous la pression de certains Etats membres désireux de mieux protéger la population face à ce risque sanitaire majeur (pour plus de détails, voir chapitre 5).

3.2. Les coûts des perturbateurs endocriniens

Une équipe internationale de chercheurs universitaires a réalisé une estimation quantitative des coûts de l'exposition de la population de l'Union européenne aux perturbateurs endocriniens.

Ces experts se sont focalisés sur cinq problématiques sanitaires: pathologies neurodéveloppementales, obésité et diabète, altérations des capacités reproductives chez l'homme, cancer du sein et troubles de la reproduction chez la femme. En mars 2015, les experts ont rendu publique leur estimation pour les trois premiers groupes d'affections²³.

Il s'élève à 157 milliards d'euros par an, ce qui représente 1,23 % du produit intérieur brut (PIB) de l'Union européenne. L'estimation tient compte des coûts directs (hospitalisation, frais médicaux, médicaments) et des coûts indirects liés à la perte de productivité induite par la pathologie.

Les auteurs disent avoir volontairement sous-estimé l'impact économique des perturbateurs endocriniens en ne se basant que sur les données d'un haut niveau de preuve qui ne couvrent qu'une petite part des maladies liées à ces substances.

Au-delà du coût de l'exposition aux perturbateurs endocriniens, des maladies et des souffrances qu'elles provoquent, les données les plus troublantes concernent l'estimation des points de QI perdus, environ 14 millions, et les cas de retards mentaux, plus de 62 000, attribués à l'exposition prénatale aux polybromodiphényléthers (PBDE) et aux organophosphorés.

3.3. Les nombreuses listes de perturbateurs endocriniens

Plusieurs listes de perturbateurs endocriniens potentiels ont été établies ces dernières années par des agences gouvernementales ou des organisations non gouvernementales.

3.3.1. Aux États-Unis, 109 substances sous surveillance

En 1996, l'Agence pour la protection de l'environnement américaine (EPA) a été chargée de mettre en place un programme d'évaluation des substances chimiques susceptibles d'avoir une action de perturbation endocrinienne.

22. Règlement (UE) n° 528/2012 du 22 mai 2012 du Parlement et du Conseil de l'Union européenne concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides (JO L 167, p. 1).

23. Trasande L. *et al.* (2015) Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100 (4), 1245-1255.

En 2009, une première liste de 67 pesticides a été publiée. En 2010, une seconde liste de 134 substances, comprenant des pesticides et d'autres substances chimiques jugées prioritaires dans le cadre de la réglementation concernant l'eau potable, a été soumise à une consultation publique. Après celle-ci, l'EPA a publié en 2013 une liste de 109 substances dont l'évaluation est jugée prioritaire. Cette liste comprend des pesticides, des solvants, des plastifiants, des produits de soins corporels, des médicaments. Elle inclut des substances telles que le benzène, le styrène, le tétrachloroéthylène, les polychlorobiphényles (PCB), l'éthylène glycol, etc.

Aux États-Unis, aucune substance n'a jusqu'à présent été réglementée sur la seule base de son activité perturbatrice endocrinienne.

3.3.2. La liste européenne

En 1999, lors de l'adoption d'une stratégie communautaire sur les perturbateurs endocriniens, la Commission européenne a décidé d'établir une liste prioritaire des substances susceptibles de produire de tels effets. Ce travail s'est réalisé en plusieurs étapes. Les substances sélectionnées ont été classées en trois catégories, par ordre décroissant de préoccupation : catégorie 1, au moins une étude « in vivo » chez l'animal fournissant la preuve d'une perturbation endocrinienne ; catégorie 2, suspicion à partir des données « in vitro » en laboratoire ; catégorie 3, données non probantes ou absentes.

Entre 2000 et 2005, à partir d'une liste de 553 substances chimiques suspectées d'être des perturbateurs endocriniens, 194 ont été classées en catégorie 1 et 126 en catégorie 2. Dans la liste, un certain nombre de substances étaient déjà interdites ou soumises à restriction selon les législations européennes existantes, mais pas nécessairement pour leurs effets endocriniens. D'autres n'étaient soumises à aucune restriction ou ne relevaient d'aucune législation existante.

3.3.3. La TEDX list: 1 000 perturbateurs endocriniens « potentiels »

The Endocrine Disruption Exchange (TEDX)²⁴ est une organisation fondée par Théo Colborn (voir chapitre 1). Son objet est la prévention des problèmes pour la santé et l'environnement causés par l'exposition, à faibles et très faibles doses, à des substances chimiques qui interfèrent avec le développement et le fonctionnement de l'organisme. Selon ses promoteurs, cette base de données a été développée parce que les protocoles des études traditionnelles utilisent des doses élevées sur des organes et des individus complètement développés, et ne prennent donc pas en compte les conséquences des substances chimiques sur des organismes en développement.

En 2015, environ 1 000 perturbateurs endocriniens potentiels étaient repris sur la TEDX List. L'organisation utilise à dessein le terme « potentiel » estimant que personne jusqu'à présent n'a défini combien de preuves scientifiques étaient nécessaires pour qu'une substance chimique soit considérée comme un perturbateur endocrinien. Chaque introduction dans la liste est justifiée par au moins une citation vérifiée et référencée. La TEDX List, accessible sur internet, classe les substances par grandes catégories d'utilisation.

24. www.endocrinedisruption.org

3.3.4. La SIN list et la liste syndicale

Le grand nombre de listes de perturbateurs endocriniens avérés ou potentiels et l'ampleur de certaines listes peuvent donner le tournis et inciter à l'inaction. C'est pourquoi ChemSec, une association non gouvernementale, a décidé de se focaliser sur les substances les « plus préoccupantes ». En 2008, l'ONG a établi une liste de substances très préoccupantes selon les critères définis par le règlement européen REACH, dite « SIN List » pour « Substitute it Now » (« à substituer immédiatement »). La liste reprend les substances reconnues cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR), les substances considérées comme persistantes, bioaccumulatives et toxiques, et les substances considérées comme préoccupantes ou très préoccupantes, mais non reprises dans les deux catégories précédentes.

Chemsec n'a pas attendu les critères de la Commission européenne (voir p. 69-70), mais s'est fiée aux publications scientifiques disponibles pour introduire dans sa liste des perturbateurs endocriniens. En 2015, la SIN List comportait 57 substances dont l'activité perturbatrice endocrinienne est prouvée. L'association estime que 32 d'entre elles nécessitent une action immédiate. La liste reprend pour chacun des perturbateurs endocriniens répertoriés le mode d'action et les principales utilisations.

Les syndicats européens ont également publié en 2009 leur propre liste de substances extrêmement préoccupantes dont ils demandent l'inclusion prioritaire dans la liste des substances soumises à l'autorisation dans REACH. Cette liste de 568 substances largement utilisées sur les lieux de travail contient 54 perturbateurs endocriniens avérés ou suspectés²⁵.

3.4. Le bisphénol A, l'arbre qui cache la forêt

Le bisphénol A (BPA) a été synthétisé à la fin du XIX^e siècle. Ses propriétés œstrogéniques ont été mises en évidence en 1936 lors de tests sur l'animal. Cependant, à partir de la fin des années 1950, cette substance chimique est produite à grande échelle. L'industrie du plastique y recourt pour fabriquer de très nombreux objets de la vie courante.

C'est par hasard que le risque associé au BPA a été en quelque sorte « redécouvert ». En 1993, un groupe d'endocrinologues de l'Université Standford aux États-Unis sont intrigués par le fait qu'une substance inconnue à action œstrogénique contamine leurs essais. Finalement, ils identifient le BPA qui provenait des boîtes en polycarbonates utilisées pour les cultures cellulaires.

Ce produit est alors ajouté à la liste des perturbateurs endocriniens potentiels et devient l'objet de nombreux débats dans les colloques scientifiques. Il devient progressivement l'exemple le plus frappant de l'action d'un perturbateur endocrinien.

3.4.1. Une substance chimique très utilisée

Les deux tiers de la production mondiale de BPA (environ 4 millions de tonnes) sont destinés à la fabrication de plastique polycarbonate dont les applications sont nombreuses : récipients réutilisables (biberons, bouteilles), emballages alimentaires, industrie électrique et électronique, industrie du bâtiment, équipements de la maison, supports audio et vidéo,

²⁵. La liste syndicale est téléchargeable sur : www.etui.org/fr/Publications2/Guides

industrie automobile. Les polycarbonates sont aussi utilisés pour produire des équipements médicaux (oxygénateurs de sang, dialyseurs, incubateurs, appareils respiratoires, etc.), des équipements optiques (lentilles de contact, verres de vue, montures) et certains composites pour soins dentaires.

La deuxième utilisation du BPA est la production de résines époxydes. Les résines époxydes sont intégrées dans de nombreux produits pour leurs capacités de protection contre la corrosion et leur stabilité thermique : couches de protection, revêtements isolants, revêtement intérieur de conteneurs, de canettes et de boîtes de conserve, équipements électroménagers, matériaux composites, applications électriques et électroniques (cartes et circuits imprimés), peintures, encres d'imprimerie, adhésifs, etc.

Le BPA est aussi utilisé dans la fabrication de substances ignifugeantes, capables de retarder la combustion des matières plastiques et des textiles. Ces substances se retrouvent dans des ordinateurs, des téléviseurs, des lave-vaisselle.

Il entre dans la composition de certains papiers thermiques utilisés pour les étiquettes, les badges, les tickets de caisse ; dans des fluides hydrauliques, des cosmétiques. Le BPA a été utilisé dans les procédés de production et d'utilisation du PVC pour les tuyaux d'adduction d'eau. Selon les industriels, ce ne serait plus le cas depuis 2005.

3.4.2. Dans l'environnement et les aliments

Dans l'environnement, le BPA est susceptible d'être rejeté tout au long du cycle de vie des matériaux dont il est un des constituants, depuis les unités de production jusqu'à leur élimination, et de se retrouver dans l'air, l'eau, le sol et les poussières. Ainsi, entre 1999 et 2000, le BPA a été détecté dans plus de 40 % des 139 rivières de 30 États des États-Unis.

Des traces de BPA ont été mesurées dans des échantillons d'eau potable en Allemagne et au Canada. La quantité de BPA relâchée dans l'eau potable lors de son passage dans des tuyaux contenant du BPA, notamment en cas de réparations avec des résines époxydes, augmente avec la température de l'eau.

Via les emballages, le BPA contamine la chaîne alimentaire. Des données françaises et européennes ont montré que la migration de cette substance de l'emballage vers les aliments variait en fonction des catégories de conditionnement et aussi d'un produit à l'autre. Le maximum a été mesuré dans de la charcuterie en conserve.

La contamination des enfants est supérieure à celle des adultes. Les nourrissons sont particulièrement concernés. Selon un rapport conjoint de l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les enfants de moins de six mois nourris avec des laits en poudre ou des laits en boîte dans des biberons en polycarbonate ont une exposition au BPA de six à dix fois supérieure à celle des enfants allaités. Cette contamination des tout-petits a entraîné l'interdiction du BPA dans les biberons à l'échelon européen.

3.4.2. Une exposition aussi professionnelle

Les travailleurs ont un risque d'exposition par inhalation et contact cutané, lors de la production du BPA et de la fabrication de produits contenant du BPA.

Considérée comme négligeable, l'exposition au travers de la peau a retenu davantage l'attention depuis 2010, après qu'une étude américaine a rapporté que l'imprégnation par le BPA de personnes travaillant dans le secteur du commerce et de la distribution était plus

élevée que celle d'autres travailleurs, et que celle de la population générale. Chaque ticket de caisse peut contenir jusqu'à 2 % de BPA.

Une étude suisse a estimé que la manipulation de papier thermosensible 10 heures durant était susceptible d'entraîner une contamination quotidienne de la peau. L'étude a indiqué que le BPA qui avait contaminé la peau n'était pas entièrement éliminé par le lavage des mains. Une étude a calculé que 10 % de la dose appliquée de BPA était absorbée par la peau. Des travaux ultérieurs suggèrent même que cette absorption serait nettement supérieure. Une étude de 2015 montre que le BPA absorbé lors de la manipulation des tickets de caisse est mesurable dans le sang et l'urine des caissières deux heures après l'arrêt du travail.

L'exposition par inhalation de poussières contaminées par le BPA a été peu étudiée. Une analyse des poussières de 260 maisons canadiennes a révélé la présence de BPA dans 99 % d'entre elles. Une étude belge, portant sur 18 maisons et deux bureaux, choisis au hasard, indique que les poussières domestiques contiennent parfois plus de 15 milligrammes de BPA par kg de poussières, un chiffre multiplié par cinq dans les poussières collectées dans les bureaux. Selon les auteurs de l'étude, l'utilisation d'équipements électriques et électroniques, ainsi que les matériaux du mobilier, pourraient expliquer le niveau élevé de BPA mesuré dans les poussières des deux bureaux.

3.4.3. Évaluations contrastées

Depuis le début des années 2000, le BPA a fait l'objet de plusieurs évaluations des risques pour la santé, notamment reproductive, réalisées à la demande de différentes agences de santé en Europe et en Amérique du Nord.

Dès 1988, l'Agence de protection de l'environnement américaine (EPA) a établi pour le BPA une dose de référence pour une exposition orale chronique de 50 microgrammes par kilo de poids corporel par jour.

Lors d'une réévaluation du BPA en 2008, les experts américains du Centre pour l'évaluation des risques pour la reproduction humaine (Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) ont exprimé un niveau d'inquiétude modéré pour les effets sur la glande prostatique, le cerveau et le comportement, en cas d'exposition périnatale et dans l'enfance aux niveaux de BPA observés dans la population; minime pour les effets d'une exposition périnatale et dans l'enfance sur la glande mammaire et l'âge de survenue de la puberté; négligeable pour une exposition des adultes, hommes et femmes, et le déroulement de la grossesse.

Dans l'Union européenne, le règlement sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances chimiques, entré en vigueur en janvier 2009, a classé le BPA comme toxique pour la reproduction de catégorie 2. Un reprotoxique de catégorie 2 est une substance devant être assimilée à des substances altérant la fertilité ou causant des effets toxiques sur le développement in utero dans l'espèce humaine.

En 2006, l'Autorité européenne de sécurité alimentaire (EFSA) a défini une dose journalière tolérable (DJT) de 50 microgrammes de BPA par kg de poids corporel et par jour, identique à la norme américaine. Invitée à réexaminer le dossier du BPA, l'EFSA a confirmé en 2010 que cette dose de BPA pouvait être « ingérée quotidiennement pendant toute la durée d'une vie sans risque notable pour la santé », et a constaté que les quantités de BPA ingérées effectivement par les adultes comme par les nourrissons et les enfants étaient bien inférieures à cette dose.

3.4.4. La France réclame des mesures plus strictes

En décembre 2012, le parlement français a adopté une loi visant à suspendre la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché des conditionnements pour l'alimentation contenant du BPA. Cette législation est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2013 pour les contenants des denrées alimentaires destinées aux enfants de moins de trois ans, puis a été étendue deux ans plus tard à toutes les denrées alimentaires²⁶.

Les conclusions d'un rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) confirme les risques sanitaires liés au BPA, en particulier pour la femme enceinte et sa descendance. Les effets identifiés par l'Anses portent notamment sur la modification de la structure de la glande mammaire chez l'enfant à naître qui pourrait à l'âge adulte favoriser le développement de tumeurs.

À côté de l'exposition alimentaire, qui contribue pour plus de 80 % à l'exposition de la population, l'Anses met aussi l'accent sur d'autres situations d'exposition, notamment liées à la manipulation de papiers thermiques (tickets de caisse, reçu de cartes bancaires, etc.) dans un cadre professionnel. L'Agence française a estimé qu'elle pouvait entraîner « des situations à risque sur d'autres effets sanitaires pour l'enfant à naître ». « Ils peuvent concerner le cerveau et le comportement, le métabolisme et l'obésité ou encore l'appareil reproducteur féminin », précise l'Anses.

L'Anses recommande de réduire l'exposition de la population, tout particulièrement celle des femmes enceintes, et demande à l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) de revoir le classement du BPA, et à l'Autorité européenne de sécurité alimentaire (EFSA) d'abaisser la dose journalière admissible.

La France a aussi introduit auprès de l'ECHA une proposition visant à interdire le BPA dans les tickets de caisse, ainsi qu'une proposition pour la réévaluation de la substance.

En mars 2014, le comité d'évaluation des risques de l'ECHA s'est dit favorable à la proposition française de révision du classement du BPA en catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, ce qui aurait notamment pour conséquence l'obligation de la mise en place de mesures de prévention renforcées pour les utilisations professionnelles de BPA et en premier lieu sa substitution.

En janvier 2015, l'EFSA a abaissé la dose journalière tolérable (DJT) de BPA de 50 microgrammes par kg de poids corporel par jour à 4 microgrammes. L'EFSA estime qu'à ce niveau le BPA ne devrait pas présenter de risque pour la santé. La contamination de la population, toutes sources confondues, étant « considérablement inférieure au niveau sans danger (la 'dose journalière tolérable' ou DJT) ». Ce qui a été vivement contesté par le Réseau Environnement Santé, une ONG française, très réactive sur la question des perturbateurs endocriniens. Il y a lieu de s'interroger sur la crédibilité de l'EFSA qui a déjà tenu dans le passé le même discours d'innocuité du BPA pour des doses plus de douze fois supérieures.

En février 2016, dans le cadre du règlement CLP, les États membres de l'Union européenne ont prudemment voté en faveur d'un classement du BPA en catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction. Cette classification harmonisée sera obligatoire dans l'Union européenne à partir de mars 2018.

26. En septembre 2015, le Conseil constitutionnel français a partiellement censuré la loi de 2012, jugeant que la fabrication en France et l'exportation de contenants alimentaires avec BPA devaient être maintenues.

3.4.5. Des substituts peu sûrs

Le BPA n'est pas la seule substance à action œstrogénique présente dans les emballages alimentaires. Une étude américaine a analysé plusieurs centaines d'emballages alimentaires de tous types de plastique. Elle a montré que la quasi-totalité pouvait relâcher des substances à action œstrogénique dès qu'ils étaient exposés à de l'eau bouillante, aux ultraviolets ou aux micro-ondes. Paradoxalement, certains emballages étiquetés « BPA-free », notamment des biberons, relâchaient davantage de substances à action œstrogénique que des emballages contenant du BPA.

Les recherches sur la substitution du BPA ont permis de mettre en évidence le fait que le bisphénol S et le bisphénol F, considérés comme des substituts potentiels, ou déjà utilisés pour le remplacer, avaient des propriétés et des effets comparables au bisphénol A et qu'ils n'étaient pas une alternative valable. Une équipe française qui avait déjà montré en laboratoire la toxicité du BPA sur des cellules testiculaires humaines, notamment l'inhibition de la production de testostérone, a observé le même effet avec les bisphénols S et F.

En 2014, l'Agence américaine de l'environnement (EPA) a analysé 19 substances alternatives possibles à l'utilisation du BPA dans les papiers thermiques. Elle a estimé qu'aucune ne pouvait être considérée comme une alternative sûre. La plupart des substituts présentaient des risques qualifiés de modérés à élevés pour la santé humaine et l'environnement. L'utilisation du BPA dans les papiers thermiques sera interdite dans l'UE à partir de 2019.

3.5. Le secteur agroalimentaire

De tous les secteurs professionnels confrontés aux perturbateurs endocriniens, le secteur agroalimentaire est celui où la situation est la plus préoccupante compte tenu du recours aux pesticides à différentes étapes. Il comprend les unités de production des pesticides, et toute une gamme d'utilisateurs professionnels : fermiers et travailleurs agricoles, personnels des serres et de la culture des arbres fruitiers et des légumes, jardiniers, mais aussi de nombreux autres travailleurs affectés à l'entretien des voiries et des voies ferrées, des espaces communaux, des terrains de sport et de loisirs, de la désinsectisation, les personnes intervenant dans les traitements du bois et dans la manipulation des bois traités, etc.

Les substances chimiques appelées pesticides sont principalement utilisées pour lutter contre des organismes considérés comme nuisibles (animaux, végétaux, champignons). Ils peuvent être regroupés selon leurs cibles principales : les herbicides ou désherbants, les fongicides (pour lutter contre les champignons), les insecticides ou produits anti-parasitaires, les acaricides, les rodenticides (contre les petits rongeurs), les nématocides (contre les vers), etc. Les pesticides peuvent être également classés selon les usages auxquels ils sont destinés : cultures végétales, entretiens d'espaces verts, plantes ornementales, voiries, traitement du bois, élevage, etc.

Le mot générique « pesticide » regroupe des substances très différentes au niveau de leurs caractéristiques physico-chimiques comme de leurs mécanismes d'action. La caractérisation des expositions professionnelles est donc difficile, en raison aussi de l'évolution permanente des substances depuis les années 1950, de la mise sur le marché de nouveaux produits et de l'interdiction d'autres.

La forme de présentation et le mode de conditionnement des pesticides sont souvent fonction du mode d'utilisation : traitement du sol, épandage par pulvérisateur à dos

ou tracté, épandage aérien, traitement des locaux de stockage, etc. Le mode d'utilisation a une grande influence sur les modalités d'exposition et de contamination des travailleurs.

La mise sur le marché de la grande majorité des pesticides utilisés en agriculture dépend du Règlement européen concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, entré en vigueur le 14 juin 2011. En Europe, l'utilisation de plusieurs centaines de pesticides et de biocides est approuvée. Les pesticides utilisés en-dehors de l'agriculture (c'est-à-dire pour protéger l'homme, les animaux, les matériaux ou les articles contre les organismes nuisibles) sont qualifiés de biocides dans la législation européenne et couverts par un règlement spécifique entré en vigueur en septembre 2013.

3.5.1. Des millions de travailleurs concernés

Des millions de travailleurs dans le monde (5,6 millions en France dans les seuls secteurs agricole et viticole) utilisent ou ont utilisé des pesticides. Les occasions de contamination sont fréquentes. Les produits peuvent contaminer les manutentionnaires, les véhicules de transport et les lieux de stockage. L'ouverture des contenants pour la dilution et le remplissage des appareils servant à l'application des produits sont des phases qui peuvent générer de fortes contaminations en cas de projections, vapeurs ou débordements. Ainsi, une étude menée en zones de cultures a montré qu'une grande partie de la contamination survient lors des phases de préparation des mélanges avant épandage. Dans les zones de viticulture et d'arboriculture ou dans les serres, la phase d'épandage est la plus à risque d'autant que le travailleur peut y être exposé plusieurs heures dans une même journée.

Les travailleurs du secteur agroalimentaire supportent un « double fardeau » : ils sont exposés à la fois sur leur lieu de travail et, comme la population générale, via l'alimentation et la pollution de l'air. Une étude conduite en Europe a analysé les résidus de pesticides retrouvés dans les cheveux de travailleurs agricoles et a dénombré 33 substances différentes, notamment des herbicides et des fongicides. Parmi les substances identifiées, des produits actuels, mais aussi des substances aujourd'hui interdites comme le HCH (hexachlorohexane) ou le DDE (métabolite du DDT). Les mêmes produits étaient retrouvés quelle que soit l'activité dans l'exploitation, ce qui indique une exposition à long terme aux composés organochlorés persistants et leur large diffusion. Les familles des agriculteurs sont confrontées à des expositions parfois très importantes, notamment lors des phases d'épandage dans les champs. La pulvérisation entraîne une suspension dans l'air des produits et leur diffusion bien au-delà des surfaces traitées. Les vêtements et chaussures des travailleurs agricoles peuvent également contaminer les habitations.

La disponibilité et l'utilisation des pesticides sont encadrées par des réglementations. Ce qui n'empêche pas le risque d'être présent même en cas d'utilisation de moyens de prévention : gants, combinaisons, masques, bottes. Ces équipements sont censés protéger l'utilisateur en créant une barrière entre les pesticides et le corps humain. Pourtant, plusieurs études ont montré qu'ils ne jouaient pas toujours ce rôle.

Un rapport de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) de 2013 confirme que la protection des travailleurs agricoles est souvent inefficace. En serre, des expositions cutanées significatives ont été observées même lors du port de gants. En milieu viticole, des niveaux d'exposition quasi identiques ont été mesurés que les travailleurs portent une combinaison ou n'en portent pas. Ces observations ont encouragé de nouvelles recherches afin de concevoir des équipements plus efficaces. En agriculture, certains tracteurs sont équipés de cabines destinées à isoler l'opérateur au cours des épandages. En pratique, les cabines sont rarement étanches et les vitres obscurcies par les produits

obligent les opérateurs à ouvrir les cabines pour se diriger. Les filtres ne sont pas toujours efficaces et peu souvent renouvelés.

Certaines situations de travail – fortes chaleurs ou taux d’humidité importants – sont peu compatibles avec le port d’équipements de protection individuels. Les risques liés à des contaminations lors de phases de rentrée dans des locaux traités ou au contact avec des parties souillées sont souvent ignorés des utilisateurs.

Les conséquences sur la santé des travailleurs du secteur agroalimentaire et de leur famille sont importantes car les pesticides sont tous, à des degrés divers, toxiques par définition puisque ce sont des substances destinées à lutter contre des organismes vivants considérés comme nuisibles. Ils agissent chimiquement sur des organes impliqués dans des fonctions vitales ou la reproduction. Ils perturbent la signalisation nerveuse ou hormonale, la respiration cellulaire, la division cellulaire ou la synthèse de protéines, permettant le « contrôle efficace du nuisible ».

Pour l’humain, plusieurs pesticides se sont révélés reprotoxiques comme l’ont éprouvé à leurs dépens les travailleurs exposés au DBCP ou à la chlordécone (voir chapitre 1), mais la gamme de leurs effets va bien au-delà. Les effets cancérogènes de certains pesticides ont été mis en évidence expérimentalement chez l’animal. Ce qui a incité le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) à évaluer et à classer la cancérogénicité de certains d’entre eux. La découverte de propriétés hormonales de plusieurs pesticides a aussi suscité des recherches sur les cancers dits hormono-dépendants.

3.5.2. Pathologies des adultes

Depuis les années 1980, les enquêtes épidémiologiques s’appuyant sur les observations réalisées dans des groupes de personnes exposées professionnellement ont évoqué l’implication de pesticides dans plusieurs pathologies, en particulier des pathologies cancéreuses et des maladies neurologiques. Des travaux de recherche ont attiré l’attention sur les effets d’une exposition même à faible intensité, lors de périodes sensibles du développement (in utero et pendant l’enfance).

Les données épidémiologiques sont recueillies à travers des études de cohortes, des études cas-témoins qui comparent le nombre et les causes de décès dans une population exposée par rapport à une qui ne l’est pas. Mais, il est très difficile d’établir rétrospectivement qu’un pesticide particulier a causé un cancer déterminé, étant donné la variété des produits et des utilisations au cours d’une vie professionnelle.

Les études dites de « cohorte prospective » permettent de mieux identifier les agents responsables, mais leurs résultats n’étant significatifs qu’à long terme, elles nécessitent de lourds investissements sur une longue période de temps. Pour ces études, un ensemble de personnes recrutées à un moment donné est suivi en prenant en considération les différents facteurs de risque et en ciblant les affections qui y sont liées. L’Agricultural Health Study (AHS) est la plus grande cohorte d’agriculteurs et d’applicateurs de pesticides (plus de 50 000 personnes) et de leurs conjoints (30 000). Mise en place dans les États d’Iowa et de Caroline du Nord depuis 1993, l’AHS documente l’impact de 50 pesticides, essentiellement des insecticides ou des herbicides, massivement utilisés dans deux États à vocation agricole.

En France, une étude de cohorte a débuté en 2005, « la cohorte Agrican ». Elle concerne 180 000 personnes affiliées à la Mutualité sociale agricole (MSA) dans douze départements de la France métropolitaine.

Des évaluations relatives à la cohorte AHS sont publiées à intervalles réguliers. En 2010, une étude a observé un excès de cancer de la prostate de 19 % pour les fermiers et de

28 % pour les applicateurs professionnels de pesticides. Cet excès de risque de cancer de la prostate est confirmé dans une étude ayant suivi, de 1988 à 2010, 139 000 travailleurs agricoles en Californie, particulièrement parmi les sujets exposés aux pesticides organochlorés et organophosphorés, notamment ceux ayant des antécédents familiaux de cancers de la prostate.

Un bilan d'étape de l'étude Agrican, publié en 2014, montre une augmentation du nombre de certains cancers rares (lymphomes et myélomes) dans la population étudiée. Un excès de lymphome et de myélome a aussi été observé dans d'autres études en Europe et aux États-Unis, notamment dans la cohorte de l'AHS. Sans que ces pathologies puissent être reliées à des pesticides en particulier. Par contre, pour les leucémies une association a été trouvée avec deux pesticides organochlorés (le chordane et l'heptachlore) dans la cohorte AHS, ainsi que dans d'autres études.

Des troubles de la fonction thyroïdienne ont été observés dans la AHS et dans plusieurs autres études. Ainsi, des niveaux élevés d'hormones thyroïdiennes ont été mesurés chez les travailleurs de la floriculture exposés à plusieurs pesticides organophosphorés.

3.5.3. Dans les serres, des risques pour les enfants à naître

Au Danemark, quelque 9 000 travailleuses en âge d'avoir des enfants étaient employées dans des serres en 2012. De nombreux pesticides utilisés dans la production des légumes, des fleurs et des plantes sont neurotoxiques et/ou sont des perturbateurs endocriniens. Le Danemark applique des mesures de prévention des risques pour la santé, et les femmes enceintes ont droit à une mise en congé payé si un travail sans risque ne peut leur être proposé.

À partir de 1996, une étude prospective a été lancée afin de mesurer l'impact sur la santé des enfants d'une exposition des mères en tout début de grossesse, avant leur écartement du poste à risque²⁷. La recherche montre que le risque d'exposition est principalement présent lorsque, après pulvérisation, les travailleuses rentrent dans la serre pour effectuer le travail de rempotage ou de taille. Environ 20 % des femmes interrogées rapportent avoir été directement en contact avec des pesticides, et plus particulièrement des fongicides et des retardateurs de croissance. Plus d'une centaine de pesticides différents étaient concernés (la plupart non persistants) et les femmes étaient susceptibles d'y avoir été exposées au cours des huit premières semaines de grossesse avant d'être écartées de leur fonction. Les mesures de prévention recommandées étaient appliquées.

Lors de l'examen des enfants à l'âge de trois mois, une prévalence élevée de cryptorchidies (testicules non descendus) était observée parmi les fils des femmes exposées par rapport à l'ensemble de la population de la ville de Copenhague. L'étude a également mis en évidence une proportion plus élevée de petits testicules et de pénis court, ainsi qu'un taux réduit de testostérone chez les petits garçons exposés par rapport aux non-exposés. Une partie des enfants a été revue à un âge se situant entre 6 et 11 ans. Chez les filles exposées, une puberté et un développement précoces des seins étaient plus fréquemment observés. Une évaluation des performances neurologiques a révélé des performances inférieures en ce qui concerne le langage et la rapidité d'exécution chez les enfants exposés. Le problème était plus marqué chez les filles que chez les garçons.

27. Andersen H.R. *et al.* (2008) Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy, *Environmental Health Perspectives*, 116 (4), 566-572; Andersen H.R. *et al.* (2015) Occupational pesticide exposure in early pregnancy associated with sex-specific neurobehavioral deficits in the children at school age, *Neurotoxicology and Teratology*, 47, 1-9.

Les auteurs de l'étude de 2015 concluent que l'exposition à des pesticides non persistants avant le diagnostic de grossesse, et donc avant la mise en place de mesures de prévention ou d'écartement, peut affecter le développement neurologique des enfants à naître. Les effets observés chez les filles comme chez les garçons sont en concordance avec un effet neurotoxique au tout début de la formation de l'embryon sur le développement du cerveau. Les auteurs appellent au renforcement des mesures de protection des travailleurs, tout spécialement parmi les jeunes femmes

Une autre étude danoise réalisée au début des années 2000 et concernant environ 1 740 travailleuses syndiquées occupées dans les serres avait montré une augmentation du laps de temps avant d'être enceinte parmi celles qui étaient exposées à la pulvérisation de pesticides.

Pour en savoir plus

Agrican (2014) Enquête Agrican: agriculture & cancer. <http://cancerspreventions.fr/wp-content/uploads/2014/12/AGRICAN.pdf>.

Agricultural Health Study. <https://aghealth.nih.gov>

Alavanja M.C.R., Ross M.K. et Bonner M.R. (2013) Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 63 (2), 120-142.

Institut national de la santé et de la recherche médicale (2013) Pesticides: effets sur la santé, Paris, INSERM.

Greenpeace (2015) Santé: les pesticides sèment le trouble. http://www.greenpeace.org/france/PageFiles/300718/rapport_sante_et_pesticides.pdf.

Chapitre 4

La législation européenne et les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens ne sont pas réglementés par une législation unique dans l'Union européenne mais par différents textes qui contiennent des mesures particulières pour cette catégorie de substances. On trouve ainsi des dispositions qui couvrent les perturbateurs endocriniens dans le règlement REACH, le règlement sur les produits pesticides, le règlement sur les produits biocides, le règlement sur les cosmétiques et la directive-cadre sur l'eau. Une proposition de modification de la directive sur les dispositifs médicaux est également à l'étude pour couvrir les perturbateurs endocriniens.

Il n'existe par contre aucune disposition spécifique pour les perturbateurs endocriniens dans le règlement sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges dangereux (Règlement CLP). De même, les législations européennes sur les médicaments, sur les matériaux de contact alimentaire ou sur la sécurité des jouets ne mentionnent pas les perturbateurs endocriniens.

En dépit de l'importance des expositions professionnelles et de leur impact négatif sur la santé des personnes exposées ou sur celle de leur descendance, il n'existe aucune disposition spécifique dans la législation européenne sur la santé au travail en ce qui concerne les perturbateurs endocriniens. Si ceux-ci ont été, par ailleurs, identifiés en tant que cancérogènes ou mutagènes de catégorie 1A ou 1B, les règles de prévention des cancers professionnels s'appliqueront. Dans les autres cas, c'est-à-dire pour la grande majorité des perturbateurs endocriniens, la législation est beaucoup moins exigeante et son application dépendra largement de l'identification d'autres effets toxiques distincts de la perturbation endocrinienne. Il existe donc une lacune législative importante du point de vue de la prévention sur les lieux de travail qui contribue aux inégalités sociales de santé.

Nous reprenons ci-dessous chacune des législations européennes qui couvrent les perturbateurs endocriniens en expliquant brièvement leur champ d'application, leur fonctionnement et les dispositions spécifiques prévues pour les perturbateurs endocriniens.

4.1. Le règlement REACH

Le règlement REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals²⁸), entré en vigueur en juin 2007, fixe les règles de mise sur le marché et d'utilisation des substances chimiques dans l'espace économique européen. REACH oblige les fabricants et importateurs de produits chimiques à prouver à travers un dossier d'enregistrement que les risques liés à l'utilisation de leurs substances peuvent être maîtrisés avant de pouvoir les commercialiser. Les substances chimiques qui sont produites ou importées à plus d'une tonne par an sur le territoire communautaire, soit environ 30 000 substances, doivent être enregistrées au cours d'une période s'étalant jusqu'en 2018 auprès de l'Agence européenne des substances chimiques (ECHA), implantée à Helsinki.

REACH prévoit également que les « substances extrêmement préoccupantes » peuvent être soumises à la procédure d'autorisation. Les substances qui font partie de cette catégorie sont les substances CMR (cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction), les substances PBT (persistantes, bioaccumulables et toxiques), les substances tPtB (très persistantes et très bioaccumulables) et les substances qui suscitent un niveau de préoccupation équivalent, telles que celles ayant des effets perturbateurs endocriniens.

Lorsque des substances sont identifiées comme « extrêmement préoccupantes » et par la suite incluses dans l'annexe XIV de REACH, les industriels doivent demander et obtenir une autorisation pour continuer à les utiliser. Cette procédure d'autorisation longue et coûteuse vise à dissuader l'utilisation de ces substances dangereuses et à encourager leur substitution par des alternatives plus sûres.

Les substances extrêmement préoccupantes sont identifiées par les États membres au sein d'un des comités de l'ECHA et les autorisations sont octroyées au cas par cas par la Commission européenne pour une durée déterminée. La grande majorité des 169 substances extrêmement préoccupantes incluses jusqu'ici dans la liste des substances candidates à l'autorisation (l'antichambre de l'annexe XIV de REACH) sont des substances CMR et seules cinq substances ont été identifiées à cause de leurs effets perturbateurs endocriniens²⁹ (tableau 1). Une seule de ces cinq substances a été transférée dans l'annexe XIV qui compte actuellement 31 substances. Il s'agit du DEHP³⁰, une substance de la famille des phtalates qui a fait l'objet d'une demande d'autorisation pour être utilisée comme plastifiant dans les articles en PVC recyclé. La Commission a récemment octroyé cette autorisation après une longue controverse due notamment au fait qu'il s'agissait d'un perturbateur endocrinien.

28. Enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques, Règlement (CE) N°1907/2006.

29. <http://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table>

30. bis(2-éthylhexyle) phthalate.

Tableau 1 Perturbateurs endocriniens identifiés par le règlement REACH

Nom	N° CAS	Date d'inclusion dans la liste candidate	Raisons
Bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)	117-81-7	28/10/2008	Repr 1B
		12/12/2014	PE
4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol	140-66-9	19/12/2011	PE
4-Nonylphenol, branched and linear	-	19/12/2012	PE
4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol, ethoxylated	-	19/12/2012	Dégradation en PE
4-Nonylphenol, branched and linear, ethoxylated	-	20/06/2013	Dégradation en PE

4.2. Le règlement sur les produits pesticides

La mise sur le marché dans l'UE des produits phytosanitaires (communément appelés pesticides) est régie par un règlement entré en vigueur en décembre 2009³¹. Les produits pesticides contiennent généralement différents composants : une ou des substance(s) active(s) qui protège(nt) les végétaux contre les nuisibles (par exemple des champignons, des insectes, des rongeurs, etc.) ou des maladies et d'autres composants destinés à faciliter ou améliorer l'action des substances actives (co-formulants).

Les produits pesticides ne peuvent être utilisés ou mis sur le marché sans autorisation préalable. Un système en deux étapes est en place. La première étape se déroule au niveau européen. Les substances actives sont évaluées par les autorités des États membres sous la coordination de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et approuvées par la Commission européenne. Elles doivent répondre à des critères de qualité et de sécurité démontrant leur innocuité pour l'homme (toxicité pour l'utilisateur et pour le consommateur des denrées) et l'environnement. L'approbation d'une substance active est accordée pour un nombre défini d'années, ne dépassant pas 10 ans, et elle est renouvelable.

Près de 500 substances actives sont actuellement approuvées³² et peuvent donc être incorporées dans un produit pesticide. Les liens qui unissent un certain nombre d'experts de l'EFSA avec les producteurs de pesticides suscitent régulièrement des inquiétudes³³.

La seconde étape se déroule au niveau national. Chaque État membre évalue et autorise sur son territoire les produits (ou préparations) pesticides contenant la ou les substances actives. Un produit pesticide autorisé dans un pays membre n'est pas automatiquement autorisé dans tous les autres pays de l'UE mais un système de reconnaissance mutuelle est prévu dans le règlement 1107/2009 pour faciliter cette procédure.

31. Le règlement CE N° 1107/2009 abroge et remplace depuis juin 2011 la directive « autorisation des pesticides » (91/414/CEE) qui était en place depuis 1993.

32. <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN>

33. European Corporate Observatory (2012) Conflicts on the menu : a decade of industry influence at the European Food Safety Agency (EFSA), Brussels, CEO.

Plusieurs dizaines de milliers de produits pesticides différents sont présents sur le marché européen.

Un des éléments nouveaux introduits par le règlement sur les produits pesticides est la possibilité de rejeter des substances actives sur base de leurs propriétés intrinsèques. Ce concept est connu sous l'appellation de « critères d'exclusion basés sur les dangers »³⁴. L'annexe II du règlement sur les produits pesticides stipule que certaines substances (voir tableau 2) ne peuvent pas être approuvées comme substance active.

Tableau 2 Critères d'exclusion pour l'approbation des substances actives (pesticides)

Santé humaine	Environnement *
Cancérogènes 1A & 1B	PBT (persistantes, bioaccumulables et toxiques)
Mutagènes 1A & AB	POP (polluants organiques persistants)
Toxiques pour la reproduction 1 A & 1B	tPtB (très persistants et très bioaccumulables)
Substances ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes	Substances ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes

*Organismes non ciblés à la substance active

Ces critères d'exclusion seront d'application uniquement pour la première approbation d'une substance active ou lors des renouvellements pour les substances actives ayant déjà fait l'objet d'une approbation (entre 2016 et 2019 pour la plupart d'entre elles). Comme l'indique le tableau 2, l'un des critères d'exclusion concerne les substances ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes pour l'homme. Le règlement ne définit pas ce type de substances mais il contraint la Commission européenne à proposer des critères scientifiques pour leur identification. La Commission aurait dû le faire avant le 14 décembre 2013, mais il a fallu attendre juin 2016 pour que, sous la pression de certains États membres, elle s'exécute enfin. En attendant l'adoption définitive par l'Union européenne des critères d'identification des perturbateurs endocriniens, ce sont des critères temporaires qui continuent à être appliqués pour identifier les substances ayant des effets perturbateurs endocriniens. Ces critères concernent des substances classées en tant que cancérogènes de catégorie 2 et toxiques pour la reproduction de catégorie 2.

Deux dérogations aux critères d'exclusion sont néanmoins donc toujours d'application :

- en cas d'exposition négligeable pour l'homme ;
- lorsqu'une substance active est nécessaire pour contrôler un danger phytosanitaire grave qui ne peut être maîtrisé par d'autres moyens disponibles, y compris par des méthodes non chimiques (dérogation limitée dans ce cas à 5 ans maximum).

34. *Hazard-based cut-off criteria* en anglais.

4.3. Le règlement sur les produits biocides

La mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides dans l'UE sont régies par un règlement entré en vigueur en septembre 2013³⁵. Il faut distinguer les biocides des pesticides, ces derniers étant principalement utilisés en agriculture. Ce règlement couvre donc les produits biocides destinés à la protection de l'homme, des animaux, des matériaux ou des articles contre les organismes nuisibles (champignons, bactéries, virus, rongeurs). Les produits de préservation du bois, les désinfectants, les rodenticides (contre les rongeurs), les insecticides appartiennent par exemple à cette grande famille de substances chimiques. Ce règlement est bâti sur le même modèle que le règlement sur les produits pesticides. Tous les produits biocides doivent obtenir une autorisation avant d'être commercialisés et les substances actives qu'ils contiennent doivent être préalablement approuvées. Les substances actives sont évaluées au niveau européen par les autorités des États membres sous la coordination de l'ECHA (et non l'EFSA comme pour les pesticides) et approuvées par la Commission européenne. L'approbation d'une substance active est accordée pour un nombre défini d'années, ne dépassant pas 10 ans, et elle est renouvelable. À ce jour, 181 substances figurent sur la liste des substances actives approuvées.

L'autorisation ultérieure des produits biocides se fait au niveau des États membres. Une autorisation attribuée dans un des États membres peut être étendue à d'autres États membres par reconnaissance mutuelle. Le règlement sur les produits biocides offre également aux demandeurs la possibilité d'obtenir un nouveau type d'autorisation au niveau de l'Union (autorisation de l'Union). Environ 5 600 produits biocides sont actuellement autorisés sur le marché européen.

Le règlement sur les produits biocides définit également des critères d'exclusion basés sur les dangers et donc les propriétés intrinsèques des substances (voir tableau 3). Lorsqu'une substance remplit ces critères, elle ne peut pas être approuvée comme substance active.

Tableau 3 Critères d'exclusion pour l'approbation des substances actives (biocides)

Santé humaine	Environnement
Cancérogènes 1A & 1B	PBT (persistantes, bioaccumulables et toxiques)
Mutagènes 1A & 1B	-
Toxiques pour la reproduction 1 A & 1B	tPtB (très persistants et très bioaccumulables)
Substances ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes	Substances ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes

Parmi les critères d'exclusion, on retrouve à nouveau les substances ayant des effets perturbateurs endocriniens pouvant être néfastes pour l'homme ou l'environnement. En cohérence avec le règlement sur les produits pesticides, le texte du règlement sur les produits biocides reprend l'obligation pour la Commission de proposer le 14 décembre 2013 au plus tard des critères scientifiques pour l'identification de ce type de substances, ainsi que les mêmes critères temporaires.

Les dérogations prévues aux critères d'exclusion sont par contre sensiblement différentes dans le règlement sur les produits biocides.

35. Ce règlement abroge la directive relative aux produits biocides (98/8/CE).

Elles sont au nombre de trois :

- lorsque les risques (et non les expositions) pour l’homme et l’environnement sont négligeables, notamment lorsque le produit est utilisé dans des systèmes fermés ou dans d’autres conditions qui visent à exclure tout contact avec l’homme et la dissémination dans l’environnement ;
- lorsque la substance active est indispensable pour prévenir ou combattre un risque grave pour la santé humaine, pour la santé animale ou pour l’environnement ;
- lorsque la non-approbation de la substance active aurait des conséquences négatives disproportionnées pour la société par rapport aux risques liés à son utilisation.

De plus l’article 19(4) du règlement stipule que la mise à disposition sur le marché d’un produit biocide pour utilisation par le grand public n’est pas autorisée lorsqu’il possède des propriétés perturbant le système endocrinien. Il en va de même lorsqu’il présente une toxicité aiguë par voie orale, cutanée, par inhalation (catégories 1,2 ou 3), lorsqu’il est CMR (1A ou 1B), PBT, tPtB, neurotoxique ou immunotoxique pour le développement.

4.4. Le règlement sur les produits cosmétiques

Le règlement européen sur les produits cosmétiques fixe les règles de sécurité et de mise sur le marché des produits cosmétiques dans l’UE³⁶.

L’annexe I du règlement oblige les fabricants à élaborer un rapport d’évaluation de la sécurité pour chaque produit cosmétique mis sur le marché. Ils ne peuvent commercialiser aucun produit avant d’avoir désigné une personne ou une entreprise clairement identifiée dont le rôle est de veiller à ce que le produit réponde à toutes les exigences de sécurité prévues dans cette législation.

L’annexe II dresse une liste de substances dont l’utilisation est interdite et l’annexe III une liste de substances dont l’utilisation est restreinte. Le règlement interdit normalement l’utilisation des substances classées CMR (catégorie 1A, 1B ou 2). Les substances CMR de catégorie 2 peuvent toutefois être utilisées si elles ont été considérées comme sûres par le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC). De même, les substances CMR de catégorie 1A ou 1B peuvent exceptionnellement être utilisées si elles sont conformes à la législation sur la sécurité alimentaire, s’il n’existe pas d’alternative plus sûre et si leurs utilisations ont été considérées comme sûres par le CSSC.

Le règlement contient également une liste positive pour les colorants, les conservateurs et les filtres solaires qui sont autorisés dans un produit cosmétique (annexe IV, V et VI respectivement).

Ce règlement prévoit aussi un système de « cosmétovigilance » permettant de recenser rapidement toute information relative à d’éventuels effets indésirables graves liés à l’utilisation des produits cosmétiques. Les personnes responsables et les distributeurs sont tenus de signaler ces effets à leurs autorités nationales qui doivent ensuite partager ces informations avec leurs homologues des autres pays de l’UE.

Les emballages doivent inclure une série d’informations, dont le nom et l’adresse de la personne responsable, le contenu, les précautions d’usage et la liste des ingrédients.

³⁶. Ce règlement (CE N° 1223/2009) abroge et remplace depuis le 11 juillet 2013 la directive cosmétique (76/768/CEE) amendée à 7 reprises depuis 1976.

Des dispositions spécifiques sont prévues lorsque le produit cosmétique contient des substances sous forme de nanomatériaux. La personne responsable doit en informer la Commission européenne qui peut, après avis du CSCS et lorsqu'il existe un risque potentiel pour la santé humaine, inclure ces substances dans l'annexe II ou III.

Par contre, le règlement cosmétique est extrêmement léger en ce qui concerne les perturbateurs endocriniens. Il se contente de stipuler que la Commission devra réviser le règlement au plus tard le 11 janvier 2015, lorsque des critères pour l'identification des substances présentant des propriétés perturbant le système endocrinien seront disponibles. Cette obligation n'a pas été respectée par la Commission. De nombreuses études indiquent que des produits cosmétiques mis sur le marché contiennent des perturbateurs endocriniens. Les personnes qui utilisent ces produits dans le cadre d'une activité professionnelle (par exemple, le personnel des salons de coiffure ou de traitement des ongles) sont exposées à un cocktail d'expositions dont l'impact sur la santé est généralement négligé.

4.5. La directive-cadre sur l'eau

La directive-cadre sur l'eau³⁷ s'applique depuis octobre 2000 et constitue la pièce législative centrale dans laquelle sont regroupées les principales obligations concernant la gestion de l'eau dans l'UE. Elle vise à prévenir et réduire la pollution de l'eau, promouvoir son utilisation durable, protéger l'environnement, améliorer l'état des écosystèmes aquatiques et atténuer les effets des inondations et des sécheresses. Elle établit des règles pour mettre fin dès 2015 à la détérioration de l'état des masses d'eau de l'UE et parvenir au « bon état » des rivières, lacs et eaux souterraines en Europe. Cette législation confère aux autorités nationales des responsabilités claires.

Elles doivent :

- recenser les bassins hydrographiques qui se trouvent sur leur territoire national ;
- désigner les autorités pour gérer ces bassins conformément aux règles de l'UE ;
- analyser les caractéristiques de chaque bassin, notamment l'impact de l'activité humaine et une analyse économique de l'utilisation de l'eau ;
- surveiller l'état des eaux dans chaque bassin ;
- établir un registre des zones protégées, comme celles utilisées pour l'eau potable, qui nécessitent une attention particulière ;
- élaborer et mettre en œuvre des « plans de gestion des bassins hydrographiques » afin d'empêcher la détérioration des eaux de surface, de protéger et d'améliorer les eaux souterraines et de préserver les zones protégées ;
- garantir la récupération des coûts des services liés à l'utilisation de l'eau pour une utilisation efficace des ressources et conformément au principe du pollueur-payeur ;
- veiller à l'information et à la consultation du public sur les plans de gestion des bassins hydrographiques.

L'annexe VIII de la directive-cadre sur l'eau dresse une liste indicative des principaux polluants (voir p. 59) pour lesquels les États membres doivent effectuer une surveillance de

37. La directive 2000/60 synthétise et simplifie toutes les directives concernant les eaux continentales et maritimes déjà mises en place dans l'UE (une trentaine de textes depuis les années 1970).

la pollution et établir des normes de qualité environnementale. Les substances dont il est prouvé qu'elles peuvent avoir des effets perturbateurs endocriniens font partie des polluants de l'eau reconnus par la directive-cadre.

L'article 16 de la directive-cadre sur l'eau concerne les stratégies à mettre en place pour lutter contre la pollution de l'eau. La première étape consistait à établir une première liste de « substances prioritaires » qui doivent faire l'objet d'une surveillance particulière car elles présentent un risque significatif pour (ou via) l'environnement aquatique. Ces substances ont été regroupées dans l'annexe X de la directive-cadre.

L'annexe X a ensuite été remplacée par l'annexe II de la directive³⁸ qui fixe des normes de qualité environnementale pour les substances dans les eaux de surface. Elle contient 33 substances ou groupes de substances³⁹ dont notamment des pesticides, des bio-cides, des métaux, des retardateurs de flamme bromés et des perturbateurs endocriniens bien connus comme le DEHP ou le nonylphénol.

4.6. La législation sur les dispositifs médicaux

La législation sur les dispositifs médicaux⁴⁰ vise à garantir des normes de sécurité élevées et universelles pour les patients, afin d'inspirer confiance au grand public à l'égard de ces dispositifs. Elle autorise l'utilisation de ces produits dans tous les pays de l'Union.

Les autorités nationales doivent s'assurer que tous les dispositifs médicaux disponibles dans l'UE sont sûrs pour les patients, les utilisateurs et les tiers lorsqu'ils sont correctement installés, entretenus et utilisés conformément à leur destination. Ils doivent respecter les exigences strictes en matière de sécurité et de santé fixées par la législation. Deux comités – l'un sur les normes et les règles techniques, l'autre sur les dispositifs médicaux – émettent des avis adressés à la Commission européenne sur la mise en œuvre de cette législation.

La directive impose que les dispositifs médicaux contenant certains phtalates (DEHP, DBP, DIBP et BBP) classés comme cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) soient identifiés. Elle spécifie en outre que si de tels dispositifs sont prévus pour traiter des enfants et des femmes enceintes ou allaitantes, le fabricant doit justifier l'utilisation de ces substances. Une nouvelle proposition, actuellement en cours d'évaluation au niveau européen⁴¹, requiert que les substances ayant des propriétés de perturbateur endocrinien et des effets présumés sur la santé soient réduites dans les dispositifs médicaux. La proposition n'inclut cependant aucun mécanisme concret qui permettrait de les éliminer progressivement ou d'encourager le développement d'alternatives plus sûres.

38. Directive 2008/105/CE.

39. http://ec.europa.eu/environment/water/water-framework/priority_substances.htm

40. La directive 93/42/CEE a été modifiée à différentes reprises. Un texte consolidé est disponible sur <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex:01993L0042-20071011>

41. Propositions de règlements relatifs aux dispositifs médicaux (2012/0266) et aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (2012/0267). www.consilium.europa.eu/fr/policies/new-rules-medical-in-vitro-diagnostic-devices

Liste indicative des principaux polluants
(Annexe VIII de la directive-cadre sur l'eau)

1. Composés organohalogénés et substances susceptibles de former des composés de ce type dans le milieu aquatique;
2. Composés organophosphorés;
3. Composés organostanniques;
4. Substances et préparations, ou leurs produits de décomposition, dont le caractère cancérigène ou mutagène ou les propriétés pouvant affecter les fonctions stéroïdogéniques, thyroïdiennes ou reproductives ou d'autres fonctions endocriniennes dans ou via le milieu aquatique ont été démontrés;
5. Hydrocarbures persistants et substances organiques toxiques persistantes et bio-accumulables;
6. Cyanures;
7. Métaux et leurs composés;
8. Arsenic et ses composés;
9. Produits biocides et phytopharmaceutiques;
10. Matières en suspension;
11. Substances contribuant à l'eutrophisation (en particulier, nitrates et phosphates);
12. Substances ayant une influence négative sur le bilan d'oxygène (et pouvant être mesurées à l'aide de paramètres tels que la DBO, la DCO, etc.).

Chapitre 5

20 ans de politique européenne sur les perturbateurs endocriniens

L'histoire de la politique de l'Union européenne concernant les perturbateurs endocriniens s'étend sur environ deux décennies. Elle présente une double particularité. S'il fallait la décrire graphiquement, l'image qui s'impose est celle de la courbe de Gauss, familière aux mathématiciens, qui se présente en forme de cloche. La courbe serait quelque peu irrégulière avec une montée rapide qui se situe vers la fin des années 90 et se poursuit jusqu'au milieu des années 2000, une période relativement stable de plafonnement des ambitions et une chute brutale pour la période 2012-2016 qui correspond à une mainmise de plus en plus directe de l'industrie chimique sur les choix politiques.

L'autre élément est difficile à rendre par un graphique. La métaphore relève plutôt de la psychiatrie. De manière schizophrénique, l'Union européenne promeut une recherche scientifique indépendante et de haut niveau sur les perturbateurs endocriniens tout en reculant lorsqu'il s'agit d'adopter ou de mettre en œuvre des législations qui permettraient d'affronter les risques avec une certaine efficacité. Il s'est produit une dissociation croissante entre la production scientifique impulsée et financée directement par différents programmes communautaires, d'une part, et l'utilisation de résultats de cette production dans la régulation, d'autre part. L'industrie chimique est parvenue à exercer une influence de plus en plus déterminante alors même que les données scientifiques s'accumulaient et contredisaient ses propositions.

L'explication tient en trois éléments :

1. La production législative a été réorientée sur la base de ce que les institutions européennes appellent « les principes d'une meilleure réglementation », de manière à donner une place prépondérante aux calculs sur les hypothétiques conséquences

économiques de toute législation. Du coup, le statut de l'expertise scientifique a été minorisé. Ce constat peut paraître étrange parce qu'il contredit le langage de la réglementation qui se veut plus scientifique que politique et se présente volontiers comme la conséquence immédiate et directe des données de la science. La nomination d'Anne Glover comme « conseillère scientifique en chef » du président de la Commission José Manuel Barroso illustre bien ce paradoxe. Cette nouvelle fonction (qui apparaît aujourd'hui comme une parenthèse puisque le poste n'a existé qu'entre 2012 et 2014) se présente en apparence comme une reconnaissance de l'importance de l'expertise scientifique destinée à orienter les choix politiques et le contenu des législations. Mais la personne désignée – qui ne cachait pas son scepticisme à l'égard du principe de précaution – était destinée à établir une sorte de filtre entre l'expertise « économiquement correcte » (du point de vue des industriels) et l'expertise « irresponsable », menée par des chercheurs indépendants de l'industrie et insuffisamment sensibles aux conséquences économiques de l'application du principe de précaution ;

2. L'industrie chimique est parvenue avec beaucoup d'habileté à promouvoir la politique du doute destinée à retarder l'adoption de législations qui limiteraient la commercialisation de produits dangereux, sur un modèle presque centenaire savamment perfectionné lors de débats antérieurs (plomb, amiante, tabac, etc.). Dans la mesure même où le système de régulation de l'Union européenne confie une part importante de la production d'expertise aux industriels, le poids relatif de la recherche indépendante s'est affaibli, tant en toxicologie qu'en épidémiologie des risques industriels. Il s'est produit une hégémonie de ce qu'on appelle la « science réglementaire », largement confiée aux industries productrices de risques, par rapport à la science fondamentale⁴² ;
3. La réduction progressive des ambitions de la politique européenne sur les perturbateurs endocriniens n'est pas un phénomène isolé. Elle s'inscrit dans une transformation des rapports de force au sein des institutions communautaires. L'élément le plus visible est la perte d'influence dramatique de la DG Environnement par rapport à d'autres secteurs de la Commission européenne (DG Entreprises rebaptisée DG Grow, DG Santé et consommation devenue DG Santé, Secrétariat général). Dans ce domaine, il y a une offensive continue des deux commissions présidées par M. Barroso (2004-2014) et de la commission actuelle présidée par M. Juncker (à partir de la fin 2014) pour raboter les objectifs de protection de l'environnement, qu'il s'agisse du changement climatique, des organismes génétiquement modifiés ou de la qualité de l'air. Cette involution de la politique européenne n'est évidemment pas isolée du contexte international mais elle a suivi une dynamique et un calendrier qui lui sont propres.

5.1. 1999: une stratégie novatrice et ambitieuse pour l'époque

Le contexte politique de la fin des années 90 explique que la stratégie européenne en matière de perturbateurs endocriniens était ambitieuse et prenait en considération de manière prioritaire des préoccupations de santé humaine et d'environnement. On se situe dans la première phase de négociation de REACH, le projet de réglementation des substances chimiques. En 1995, trois pays dont la réglementation sur les risques chimiques était généralement plus avancée que la législation européenne (Autriche, Finlande et Suède) ont rejoint l'Union

⁴². Borraz O. et Demortain D. (2015) Science réglementaire, in Henry E., Gilbert Cl., Jouzel J.-N. et Marichalar P. (dir.) Dictionnaire critique de l'expertise : santé, travail, environnement, Paris, Presses de Sciences Po.

européenne. Pendant les négociations d'adhésion, ces trois pays ont obtenu que l'Union européenne s'engage à renforcer le contenu des différentes législations concernant les risques chimiques. Dans ce cadre, la DG Environnement exerce une influence croissante sur les politiques communautaires. De 1999 à 2004, elle est dirigée par la Suédoise Margot Wallström qui entend lui donner un rôle dynamique dans la régulation des risques chimiques. Antérieurement, ce dossier était essentiellement entre les mains de la DG Entreprises qui s'est toujours montrée beaucoup plus perméable aux lobbies industriels.

Au plan international, on se trouve dans une phase dynamique qui a été ouverte par le Sommet de la terre à Rio en 1992. La même année, le principe de précaution est introduit dans le traité sur l'Union européenne par le traité de Maastricht. Pendant cette période, des conventions sont en négociation dans différents domaines concernant les risques chimiques : protocole de Kyoto en ce qui concerne la lutte contre le changement climatique (1997), convention de Rotterdam sur le commerce international de certains produits chimiques dangereux (1998), convention d'Aarhus sur l'accès à l'information et la participation publique en matière d'environnement (adoptée en 1998), convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants (adoptée en 2001). L'Union européenne participe en tant que telle à la négociation de ces instruments internationaux et elle défend généralement des positions plus avancées que les autres pays industrialisés. Cette relance des négociations internationales autour de l'environnement s'explique en partie par l'optimisme des classes dirigeantes pendant une courte période de transition suivant la fin de la guerre froide. Il semble alors que le capitalisme n'a plus d'ennemi et que les « dividendes de la paix » permettent d'affronter les problèmes irrésolus jusqu'alors, qu'il s'agisse des atteintes à l'environnement ou de la misère. Tout en formulant des objectifs parfois ambitieux, le discours dominant en matière d'environnement se fait plus libéral⁴³. Le marché finira par trouver les solutions, les approches qui feraient obstacle à l'initiative économique doivent être rejetées au profit de modèles faisant appel à une combinaison d'incitants économiques et d'autorégulation.

La stratégie de 1999 sur les perturbateurs endocriniens a été précédée par un atelier, organisé à Weybridge (Angleterre) en décembre 1996, au cours de laquelle des responsables politiques et des scientifiques ont discuté de la nécessité de réguler ces substances à partir du constat de conséquences sanitaires extrêmement graves attribuables à celles-ci⁴⁴ (augmentation des cancers testiculaires, notamment).

Le 4 mars 1999, le comité scientifique de la toxicité, de l'écotoxicité et de l'environnement (CSTEE) de la Commission a publié un avis. Il relevait qu'il existe des associations entre les substances chimiques perturbant le système endocrinien et différents problèmes de santé humaine tels que les cancers des testicules, du sein et de la prostate, la baisse du nombre de spermatozoïdes, les malformations des organes reproducteurs, les dérèglements thyroïdiens, ainsi que les troubles intellectuels et neurologiques⁴⁵. La question des mécanismes de causalité devait faire l'objet de nouvelles recherches.

Sur la base du principe de précaution, la stratégie de la Commission, adoptée en décembre 1999, préconisait d'intervenir sans attendre, en développant simultanément des activités de recherche et des initiatives législatives.

43. Morin J.-F. et Orsini A. (2015) *Politique internationale de l'environnement*, Paris, Presses de Sciences Po.

44. Aucun spécialiste des cancers du sein n'avait été invité à Weybridge. Cette absence fut critiquée et déboucha sur une recommandation d'inclure des recherches sur les cancers du sein pour les débats à venir sur les perturbateurs endocriniens.

45. « Human and wildlife health effects of endocrine disrupting chemicals, with emphasis on wildlife and on ecotoxicology test methods », Avis du comité scientifique de la toxicité, de l'écotoxicité et de l'environnement (CSTEE) de la Commission, adopté le 4 mars 1999.

Pour la recherche, la priorité immédiate était l'établissement d'une liste de substances considérées comme des perturbateurs endocriniens potentiels pour lesquels il était indispensable de procéder à des évaluations plus approfondies. Pour l'action législative, un ensemble de textes communautaires étaient identifiés. Il fallait les modifier. Un programme de travail distinguait des amendements à introduire à court, moyen et long termes. La stratégie considérait que, dans un premier temps, on pouvait utiliser la classification existante des substances chimiques dangereuses de manière à les caractériser en fonction d'effets spécifiques (cancérogènes, reprotoxiques, dangereuses pour l'environnement). À plus long terme, il pouvait être utile de créer une nouvelle catégorie identifiant en tant que telle la perturbation endocrinienne comme un risque intrinsèque de certaines substances chimiques.

L'ensemble de ces activités devait être mené avec une coopération internationale renforcée, aussi bien au sein d'institutions spécialisées (notamment l'OCDE) que dans la négociation d'instruments juridiques internationaux.

Il s'agissait donc d'une stratégie évolutive où la recherche devait alimenter les décisions politiques et permettre progressivement d'adopter des législations de plus en plus restrictives basées sur le principe de substitution. La stratégie reconnaissait également l'importance de l'information des populations. Dans un contexte marqué par la Convention d'Aarhus, c'était une reconnaissance implicite que les mobilisations pour la défense de la santé et de l'environnement étaient indispensables pour créer un mécanisme de contre-pouvoir face à l'industrie chimique. La stratégie a été suivie avec une efficacité réelle pendant une dizaine d'années⁴⁶. Par contre, son caractère évolutif s'est estompé. La nécessité d'une révision de cette stratégie n'a pas débouché sur des initiatives allant au-delà de simples échanges d'opinions entre les services de la Commission, les autorités des États membres et des experts.

5.2. Identification des perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens appartiennent à différentes familles de substances chimiques. Ils sont utilisés à des fins très variables depuis la production de cosmétiques jusqu'à la fabrication de matériaux plastiques. Dans certains cas, ils résultent de processus de dégradation de matériaux qui, en tant que tels, ne sont pas des perturbateurs endocriniens. Leurs effets sanitaires et environnementaux sont également très variés. Il était donc logique de commencer par dresser une liste de substances pour lesquelles des effets sur la production hormonale avaient été identifiés avec des degrés variables de certitude.

Une étude a été confiée par la DG Environnement à une entreprise néerlandaise BKH Consulting Engineers. L'objectif de cette liste était double : informer les utilisateurs et permettre d'établir des priorités en vue d'une évaluation de ces substances par les autorités publiques. Différents critères de priorité ont été établis pour établir une sélection : les volumes de production, la persistance dans l'environnement, les effets de perturbation endocrinienne attestés par la littérature scientifique et des considérations relatives à l'exposition. Sur cette base, 533 substances ont été identifiées. Elles ont été réparties en trois groupes

46. Elle a fait l'objet de quatre rapports d'évaluation par la Commission en 2001, 2004, 2007 et 2011. Après cette date, la Commission a cessé de rendre des comptes au Parlement européen et aux États membres sur la mise en œuvre de la stratégie. La dernière évaluation indiquait que la Commission allait revoir la stratégie communautaire en tenant compte des préoccupations grandissantes pour la fertilité humaine. Au moment d'écrire ce guide, cette révision se fait toujours attendre (août 2016).

qui reflétaient les critères de priorité. Pour un certain nombre de substances, il a été décidé de lancer une évaluation des risques tenant compte des effets de perturbation endocrinienne. Pour 435 substances, il était recommandé de recueillir des données plus complètes.

C'était un bon départ. Malheureusement, la liste initiale n'a pas fait l'objet d'actualisations régulières. Des fonds importants ont été consacrés à l'évaluation des substances prioritaires et, sur la base de ces recherches, des informations ont été régulièrement mises à jour pour informer le public. Le bilan global concernant l'identification est plutôt positif même si les efforts se sont ralentis à partir de 2012.

La régulation des perturbateurs endocriniens posait un problème de principe. Il fallait nécessairement définir des critères légaux d'identification. Sans cela, on allait perdre un temps considérable et adopter une approche morcelée, substance par substance. Le travail scientifique en vue de la définition des critères a été mené de manière efficace. Il a débouché sur la publication fin 2011 d'un rapport de synthèse et d'évaluation des connaissances sur les perturbateurs endocriniens, commandé par la Commission au toxicologue Andreas Kortenkamp (ci-après appelé « Rapport Kortenkamp »)⁴⁷.

5.3. Régulation des perturbateurs endocriniens

Le travail législatif a été mené dans différents domaines (voir chapitre 4). Le concept de perturbateur endocrinien a été introduit dans plusieurs législations. En ce qui concerne les pesticides, les biocides et les cosmétiques, la règle générale est une interdiction de principe même si des dérogations sont possibles sur la base de critères qui ne sont pas homogènes d'une législation à l'autre. En ce qui concerne la réglementation générale d'utilisation et de mise sur le marché des produits chimiques (REACH), le principe est qu'un perturbateur endocrinien devrait être soumis à une procédure d'autorisation. À défaut d'autorisation, la substance ne pourra plus être mise sur le marché. Le processus est cependant très lent parce que toute procédure d'autorisation passe par différentes étapes et que l'identification des éventuels effets de perturbation endocrinienne dépend très largement de l'information fournie par les producteurs. D'autre part, les tests imposés par REACH ne permettent pas d'identifier l'ensemble des perturbateurs endocriniens.

Pour les réglementations spécifiques (biocides, pesticides, cosmétiques), l'application effective de la règle d'interdiction dépend évidemment de l'adoption de critères légaux définissant ce qu'est un perturbateur endocrinien.

Par contre, la stratégie comportait une lacune importante. La question de la protection des travailleurs contre des expositions professionnelles à des perturbateurs endocriniens ne faisait l'objet d'aucune proposition concrète. L'unique mention consacrée à cette question frappe par son imprécision et son caractère général. La stratégie indique : « Une fois que la liste prioritaire des perturbateurs endocriniens sera établie, il sera possible de recenser les substances figurant déjà sur des listes de priorités ou susceptibles d'être inscrites sur des listes ultérieures suivant la méthode prescrite par la législation actuelle. Pour les substances figurant sur la liste prioritaire des perturbateurs endocriniens qui ne sont pas couvertes par la législation actuelle, la Commission prévoit de consulter les parties intéressées pour établir des programmes de surveillance qui permettraient d'évaluer l'exposition, directe et indirecte, en déterminant la quantité de ces substances chimiques

47. Kortenkamp A. *et al.* (2011) State of the art assessment of endocrine disruptors: final report. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf.

susceptible d'être émise dans l'environnement. Ces programmes devront également déterminer les pourcentages d'émission dans l'air, dans l'eau et dans le sol, ainsi que l'utilisation et le devenir de ces substances dans les aliments, dans les produits de consommation et sur le lieu de travail ».

Dans une annexe, la stratégie mentionne bien les différentes directives concernant la santé au travail qui seraient susceptibles de servir de base pour une régulation de la prévention sur les lieux de travail mais cette liste n'est accompagnée d'aucune proposition concrète. La seule perspective concrète évoquée par la Commission apparaît dans son évaluation de la stratégie effectuée en 2011. Elle y mentionne la possibilité d'étendre le champ d'application de la directive sur la protection des travailleurs contre les agents cancérigènes aux substances toxiques pour la reproduction. Elle explique que, dans de nombreux cas, la toxicité pour la reproduction est liée à des effets de perturbation endocrinienne. Cette proposition a ensuite été abandonnée par la Commission.

En mai 2016, Marianne Thyssen, la commissaire en charge de l'emploi et des affaires sociales, justifiait ce recul au nom des incertitudes qui subsisteraient sur les bénéfices économiques d'une telle mesure. D'après elle, l'évaluation de l'impact de cette proposition « ne clarifiait pas de façon suffisante les coûts et les bénéfices potentiels »⁴⁸. Les conséquences d'une telle lacune sont aggravées par le fait que les réglementations spécifiques sur les pesticides, les biocides et les cosmétiques autorisent des dérogations en se fondant essentiellement sur des données concernant la santé des consommateurs. La santé des travailleurs soumis à des expositions professionnelles qui sont généralement plus concentrées n'est pratiquement jamais prise en compte. De façon générale, la mise en œuvre de la stratégie définie en 1999 s'est faite sans la participation de la DG Emploi-Affaires sociales, responsable des questions de santé au travail au sein de la Commission européenne.

5.4. La Commission choisit de violer le droit communautaire

La période 2009-2012 a marqué un tournant décisif. En 2009, deux nouvelles législations ont été adoptées (voir chapitre 4). Elles concernaient les cosmétiques et les pesticides. Après de nombreux débats, la question des perturbateurs endocriniens y était traitée sur la base du principe de substitution. Le principe était que l'industrie devrait remplacer les produits contenant des perturbateurs endocriniens par d'autres, moins nocifs. Des dérogations pouvaient cependant être accordées. Une approche comparable fut suivie en 2012 en ce qui concerne les biocides.

Pour que ces différentes réglementations deviennent applicables, il fallait évidemment donner une définition juridique de ce qu'est un perturbateur endocrinien. La Commission européenne était chargée de proposer des critères de définition avant la fin de l'année 2013. De tels critères ne pouvaient pas être déterminés à partir de considérations d'opportunité économique. Il fallait les formuler en fonction d'une analyse scientifique de l'interaction entre des substances chimiques de synthèse et le système hormonal. Le principe posé par les nouvelles législations était conforme à ce qui avait été adopté trois décennies auparavant pour les substances cancérigènes. La régulation devait tenir compte des dangers intrinsèques liés aux propriétés chimiques et physiques d'une substance. Elle ne

⁴⁸. Roberts G. (2016) Thyssen rules out adding reprotoxins to workplace law: Employment Commissioner reiterates position on carcinogens and mutagens Directive. Chemical Watch. <https://chemicalwatch.com/47684/thyssen-rules-out-adding-reprotoxins-to-workplace-law>

pouvait pas reposer sur une évaluation des risques portant sur les conditions concrètes d'exposition. En effet, l'expérience en matière de cancer a montré que la maîtrise des expositions dans les situations réelles (qu'il s'agisse du travail ou de l'exposition environnementale des populations) est très inégale et que des risques considérés comme faibles ou négligeables peuvent être beaucoup plus importants que prévu en fonction de nombreuses circonstances particulières.

Pour définir les critères d'identification des perturbateurs endocriniens, il fallait nécessairement créer un lien entre la production scientifique, qui s'était fortement développée à partir de la fin des années 90, et la politique qui définit les objectifs à atteindre et se dote d'instruments législatifs à cette fin.

En 2010, la Commission a mis en place un groupe ad hoc d'experts sur les perturbateurs endocriniens composé d'une quarantaine de personnes : des fonctionnaires de la Commission, des experts en provenance d'institutions nationales de plusieurs États membres, une forte représentation de l'industrie (avec notamment les multinationales Bayer et Syngenta) et des ONG actives dans le domaine de l'environnement, de la santé publique et de la protection des consommateurs. Les organisations syndicales ont été tenues à l'écart de ce groupe, confirmant une fois de plus la très faible attention accordée aux expositions professionnelles à des perturbateurs endocriniens. Le professeur Andreas Kortenkamp reçut la mission de rédiger un rapport sur l'état des connaissances scientifiques.

Sans attendre la remise du rapport, l'industrie chimique est partie à l'offensive. Son objectif était de définir des critères aussi restrictifs que possible de manière à ne considérer comme perturbateurs endocriniens qu'un nombre infime de substances, le plus souvent celles pour lesquelles des mesures de régulation avaient déjà été adoptées et qui, tôt ou tard, devaient cesser d'être mises sur le marché.

Deux États membres devaient se faire les porte-parole de l'industrie chimique. Il s'agit du Royaume-Uni et de l'Allemagne. Le 16 mai 2011, ils ont produit un document conjoint rédigé par l'Institut allemand pour la gestion des risques (BfR). Le document est relativement bref et il annonce d'emblée la couleur. Il s'inquiète de l'impact économique des choix réglementaires. Il s'agit donc d'adapter les données scientifiques à ce qui serait « économiquement correct » du point de vue des industries multinationales potentiellement affectées. Le rapport réaffirme comme un dogme la croyance selon laquelle « c'est la dose qui fait le poison ». Il affirme que « de manière générale, les effets toxiques ne sont pertinents en vue d'une régulation que s'ils se produisent à des niveaux de dose qui sont pertinents ». Le rapport du BfR était largement basé sur les propositions formulées en 2009 par un lobby de l'industrie chimique : l'ECETOC (Centre européen d'écotoxicologie et toxicologie des produits chimiques). Les critères proposés opéraient en fait une révision silencieuse des réglementations adoptées antérieurement par le Parlement européen et le Conseil des ministres. Ils prenaient moins en considération les dangers intrinsèques (la perturbation endocrinienne) que la gravité des effets constatés. Cela se traduisait par la proposition d'adopter un critère mesurant la « puissance » des perturbateurs endocriniens. Les interdictions et autres mesures restrictives n'affecteraient que les substances pour lesquelles des effets particulièrement graves ont déjà été établis. Pour limiter au maximum les ambitions de la régulation, cette proposition considérait qu'il ne fallait pas tenir compte des effets sur l'environnement.

Le rapport Kortenkamp a été publié fin décembre 2011. Une des entreprises de lobbying parmi les plus intenses de toute l'histoire communautaire après la période de négociation de REACH (1998-2006) a été mise en place par l'industrie chimique et, plus particulièrement, par les secteurs qui se considéraient comme les plus affectés (producteurs de pesticides, de cosmétiques, de matériaux plastiques, notamment).

Les données nécessaires à la définition des critères étaient réunies dès le début 2012. La Commission européenne a décidé de ne pas respecter l'obligation qui avait été formulée et elle n'a pas proposé de critères à l'échéance prévue (décembre 2013). À la place, elle s'est lancée dans une étude d'impact qui portait moins sur la cohérence des critères en tant que tels que sur les conséquences hypothétiques de leur adoption en termes économiques.

D'autres États membres avaient pourtant formulé des propositions conformes au droit communautaire et cohérentes par rapport aux orientations politiques qui ont été à la base de la stratégie européenne concernant les substances les plus préoccupantes. L'expression la plus complète de ces propositions se trouve dans un rapport de l'Agence danoise pour la protection de l'environnement qui a été publié en mai 2011. Ces propositions forment des critères comparables à ceux qui ont été mis en œuvre pour les substances cancérogènes. Ils se basent sur les dangers intrinsèques et, en fonction des incertitudes de la littérature scientifique, ils adoptent une classification en trois catégories : les perturbateurs endocriniens avérés (catégorie 1), suspectés (catégorie 2A) et potentiels (catégorie 2B). Cette approche générale est soutenue globalement par différents États membres (autres pays nordiques, Belgique, Pays-Bas, France), les ONG défendant l'environnement, la santé publique et les consommateurs et les organisations syndicales même s'il existe des nuances concernant des éléments particuliers du rapport danois.

Si la bataille concernant la définition des critères peut sembler complexe et difficile à comprendre pour des non-spécialistes, son enjeu pratique est très simple. L'adoption des critères germano-britanniques aurait abouti à ne réguler que dans des cas exceptionnels. Celle des critères danois aurait permis de réguler la majorité des substances pour lesquelles il existe déjà des données scientifiques indiquant qu'elles sont préoccupantes en raison d'effets de perturbation endocrinienne. Une étude française a porté sur 24 substances d'utilisation courante⁴⁹. Sur la base des critères germano-britanniques, seulement trois d'entre elles auraient répondu aux critères pour être classées comme perturbateurs endocriniens, 19 auraient été exclues et il existe des incertitudes sur le classement des deux autres. Sur la base des critères danois, 15 substances auraient été classées dans les catégories 1 ou 2A, six substances dans la catégorie 2B et trois n'auraient pas été classées comme perturbateurs endocriniens. Une étude danoise aboutit à des résultats comparables en ordre de grandeur. Elle porte sur 22 substances. L'application des critères germano-britanniques aurait permis d'en classer quatre comme étant des perturbateurs endocriniens. L'application des critères danois aurait abouti au classement de 21 de ces substances comme perturbateurs endocriniens (15 dans la catégorie 1 et 6 dans la catégorie 2A). L'ensemble de ces substances avait été identifié comme des perturbateurs endocriniens par l'ONG ChemSec sur la base des critères de REACH⁵⁰.

Le refus de la Commission de respecter les délais déterminés par la législation communautaire a suscité une réaction très vive de plusieurs États. La Suède a pris la tête du mouvement et a pris une initiative sans précédent. Elle a décidé de poursuivre la Commission européenne devant la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) pour non-respect de la législation communautaire dans le cadre de ce qu'on appelle un recours en carence. D'autres États membres – la France, le Danemark, la Finlande, les Pays-Bas – s'étaient d'ailleurs associés à la plainte de la Suède, également rejoints par le Conseil européen et

49. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) relatif à une demande d'appui scientifique et technique concernant la révision de la stratégie européenne relative aux perturbateurs endocriniens, 27 mars 2012.

50. Danish Centre on Endocrine Disruptors (2012) Evaluation of 22 SIN List 2.0 substances according to the Danish proposal on criteria for endocrine disruptors, Copenhagen, DTU Food.

le Parlement européen. Dans son arrêt du 16 décembre 2015, la CJUE a donné raison à la Suède et a considéré que la Commission avait bien violé le règlement européen concernant la mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides.

5.5. Les critères proposés par la Commission européenne

Finalement, avec plus de deux ans de retard, la Commission européenne a formulé le 15 juin 2016 les critères d'identification des perturbateurs endocriniens.

Les critères sont formulés en fonction des objectifs politiques à atteindre qui sont de revoir à la baisse les ambitions initiales de la stratégie européenne sur les perturbateurs endocriniens. Ils posent un problème de respect des traités communautaires. En effet, il n'appartient pas à la Commission d'amender des législations adoptées par le Parlement et le Conseil des ministres. Or, la formulation même des critères implique que l'approche suivie par les règlements européens sur les produits pesticides (2009) et les produits biocides (2012) ne pourra pas être appliquée de manière cohérente. Derrière un texte qui aurait dû se limiter à définir les conditions techniques d'application des règles adoptées, on découvre la volonté politique d'affaiblir le niveau de protection de la santé et de l'environnement afin de protéger les parts de marché des entreprises européennes.

L'unique point positif dans la proposition de la Commission est l'abandon de la notion de « puissance » comme critère d'identification des perturbateurs endocriniens. Ce critère demandé et défendu par les industriels avait pour objectif de restreindre au minimum le nombre des substances identifiées comme perturbateurs endocriniens. En effet, seuls les plus « puissants » auraient été interdits dans les produits pesticides ou biocides alors que de nombreuses substances actives à faibles effets de perturbation endocrinienne auraient pu continuer à être commercialisées.

La Commission a suivi l'avis des scientifiques qui considèrent que la « puissance » ne peut pas être utilisée comme critère d'identification des perturbateurs endocriniens car ces substances peuvent avoir des effets néfastes à faibles doses.

La Commission a cependant trouvé un autre moyen de satisfaire les industriels en proposant des critères d'identification très restrictifs. Une substance active sera considérée comme perturbateur endocrinien si les trois conditions suivantes sont réunies :

- il est avéré qu'elle a un effet néfaste pour la santé humaine ou l'environnement⁵¹ ;
- elle a un mode d'action endocrinien ;
- l'effet néfaste pour la santé humaine ou l'environnement est une conséquence du mode d'action endocrinien.

Les organisations de défense de l'environnement, de la santé publique, les syndicats européens, les partis écologistes et plusieurs gouvernements européens critiquent le fait qu'avant d'interdire une substance il faudra prouver qu'elle a un effet néfaste avéré sur l'homme, ce qui exclut les perturbateurs suspectés chez l'homme à partir de preuves d'effet néfaste chez l'animal, ainsi que les perturbateurs potentiels pour lesquels il n'y a pas de preuves suffisantes chez l'homme ou l'animal. Pour l'eurodéputée verte Michèle Rivasi, « cette proposition fait des êtres humains des cobayes ».

51. On entend ici par « environnement » les organismes non ciblés à la substance active.

La Commission a refusé de classer les perturbateurs endocriniens en différentes catégories (perturbateurs avérés chez l'être humain, perturbateurs suspectés chez l'être humain et perturbateurs potentiels), comme celles qui existent pour les substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction. Cette option aurait permis une approche harmonisée de la régulation des substances chimiques les plus préoccupantes.

Le refus de la Commission a également été critiqué par le ministre danois de l'Environnement Lunde Larsen. Il considère qu'en excluant l'identification des perturbateurs suspects et en limitant la législation aux perturbateurs avérés, la proposition entre en contradiction avec l'approche générale de la régulation des substances chimiques les plus préoccupantes.

Par ailleurs, les défenseurs de la santé et de l'environnement dénoncent les possibilités de dérogations aux critères d'exclusion en cas d'« exposition négligeable » pour l'homme. En effet, elles permettent de renouer avec la logique de l'« évaluation des risques », alors que le règlement européen de 2009 sur les pesticides exige via les critères d'exclusion une approche uniquement fondée sur le « danger ».

Les propositions présentées par la Commission doivent être maintenant approuvées par les États membres. Le Parlement européen n'aura pas voix au chapitre dans la mesure où la Commission est intervenue dans le cadre d'une « adaptation au progrès technique ». Ce choix est lourdement critiqué par les ONG environnementales et les syndicats parce que la Commission ne se limite pas à proposer les critères manquants, elle modifie également la substance de la réglementation des pesticides. Elle envisage de renforcer et rendre plus explicite l'approche par « les risques » en élargissant le système des dérogations. Une substance active identifiée comme perturbateur endocrinien pourra être autorisée dans une préparation pesticide non plus comme précédemment en cas d'« exposition négligeable » pour l'homme mais désormais en cas de « risque négligeable » pour l'homme.

Pour en savoir plus

Commission des Communautés européennes (1999) Communication de la Commission au Conseil et au Parlement européen - Stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens: une série de substances suspectées d'influer sur le système hormonal des hommes et des animaux, COM(1999) 706 final, 17 décembre 1999.

Horel S. (2015) Intoxication: perturbateurs endocriniens, lobbyistes et eurocrates, une bataille d'influence contre la santé, Paris, La Découverte.

Roumegas J.L. (2014) Rapport d'information déposé par la commission des affaires européennes sur la stratégie européenne en matière de perturbateurs endocriniens, Document n° 1828, Paris, Assemblée nationale.

Conclusions

Les atteintes à la santé causées par des perturbateurs endocriniens sont suffisamment graves pour que des mesures spécifiques encadrent leur prévention sur les lieux de travail. Quatre défis importants doivent trouver une réponse.

La visibilité de ces atteintes à la santé est réduite. La plupart des effets sont différés dans le temps quand ils n'affectent pas la génération suivante. Il est crucial de pouvoir documenter et analyser les expositions professionnelles. Cela implique que la surveillance de la santé doit être organisée de manière comparable à ce qui est prévu pour les agents cancérigènes et qu'elle s'étende tout au long de la vie des personnes exposées. D'autre part, il est important d'organiser une meilleure connexion entre les données de la santé au travail (sur les expositions) et les données de santé publique (couvrant notamment les problèmes de fertilité, les malformations congénitales et les autres atteintes transgénérationnelles).

Les politiques de prévention doivent également être promues et développées dans un cadre législatif suffisamment précis pour encadrer les pratiques de prévention dans les entreprises. L'approche la plus rationnelle nous semble être l'extension du champ d'application des règles concernant les agents cancérigènes à l'ensemble des substances les plus préoccupantes. De façon immédiate, il faudrait étendre la législation européenne de protection des travailleurs contre les agents cancérigènes aux substances toxiques pour la reproduction. Cela permettra de couvrir une partie des perturbateurs endocriniens. Lorsque des critères d'identification des perturbateurs auront été adoptés, le champ d'application de la directive sur la protection des travailleurs contre les agents cancérigènes devra être étendu à l'ensemble de ces substances.

L'absence d'effet de seuil en deçà duquel une exposition pourrait être considérée comme sûre doit inciter à promouvoir la substitution comme élément prioritaire de la prévention. La substitution est également la seule manière d'éviter des conséquences discriminatoires en termes d'emploi. En effet, les données scientifiques indiquent que les risques causés par les perturbateurs endocriniens peuvent être particulièrement importants dans certaines phases de la vie, notamment pour les femmes en âge de procréer.

La mise en œuvre de ces différentes mesures sur les lieux de travail est inséparable d'une régulation plus stricte du marché. Il y a une nécessité élémentaire d'identifier les perturbateurs endocriniens avec des critères homogènes qui soient

appliqués à l'ensemble des législations qui abordent cette question. À cette fin, il faut envisager l'introduction de catégories spécifiques concernant les perturbateurs endocriniens dans la réglementation sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges chimiques. Il faut également accélérer la procédure d'autorisation prévue par REACH de manière à stimuler l'innovation et promouvoir la substitution des perturbateurs endocriniens. Pour les législations spécifiques concernant les pesticides, les biocides, les cosmétiques ou les équipements médicaux, il faut modifier profondément l'approche suivie jusqu'à présent dans leur mise en application. La santé des travailleurs doit être protégée au même titre que celle des consommateurs.

Une revitalisation des politiques communautaires de santé au travail dépend largement des mobilisations dans les entreprises et de la capacité du mouvement syndical à créer des alliances avec les organisations qui défendent l'environnement et la santé publique.

