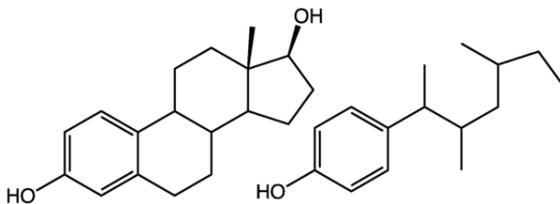


Perturbateur endocrinien

L'expression **perturbateur endocrinien (PE)**, ou aussi « leurre hormonal », « xéno-œstrogène », « disrupteur endocrinien^[1] », etc.) a été créée en 1991 par Theo Colborn^[2] pour désigner toute molécule ou agent chimique composé, xénobiotique ayant des propriétés hormonomimétiques et décrit comme cause d'anomalies physiologiques et de reproduction. Les effets de perturbateurs endocriniens sont observés au moins depuis les années 1970, avec des enjeux de santé reproductive et donc potentiellement de survie à long terme pour diverses espèces animales^[3] et pour l'espèce humaine^[4]. Cette expression a été diffusée dans les années 1990 par l'OMS, l'OCDE et l'Union européenne^{[5],[6]} ainsi que par les chercheurs et autorités sanitaires américaines^[7].



La structure et la forme du nonylphénol (à droite) ressemble assez à celle de l'hormone naturelle estradiol (à gauche) pour que cette dernière, par effet mimétique agisse comme perturbateur endocrinien ;

Les récepteurs hormonaux de l'organisme confondent en quelque sorte la seconde avec la première

Ces molécules agissent sur l'équilibre hormonal de nombreuses espèces vivantes^[8] sauvages ou domestiquées (animales, ou végétales dans le cas des phytohormones). Elles sont souvent susceptibles d'avoir des effets indésirables sur la santé en altérant des fonctions telles que la croissance, le développement, le comportement et l'humeur, la production, l'utilisation et le stockage de l'énergie, la fonction de repos (le sommeil), l'hémodynamique et la circulation sanguine, la fonction sexuelle et reproductrice.

Ces molécules agissent à très faibles doses (du même ordre de grandeur que les concentrations physiologiques des hormones) ; elles ne sont pas toxiques au sens habituel du terme (empoisonnement) mais peuvent perturber l'organisme de façon discrète, parfois difficile à reconnaître. Elles sont sources de maladies émergentes (en partie liées au mode de vie), et ont parfois un impact sur la descendance (par exemple, le Distilbène affecte la mère et ses descendantes) ou sur des populations entières (par exemple les escargots marins ou la faune piscicole vivant dans des zones où des perturbateurs endocriniens sont très

présents, comme les alligators de Californie ou les grèbes, exposés à du DDT et ne pouvant plus se reproduire, qui ont fait l'objet d'études déjà anciennes). Comme les hormones qu'ils imitent, plusieurs perturbateurs endocriniens exercent probablement conjointement leurs effets sur l'épigénome^[9].

En induisant des interactions synergiques complexes^[10], ces perturbateurs remettent en question les approches réglementaires basées sur des seuils toxicologiques par produit, et sur une croyance datant de Paracelse. Ce dernier estimait que « Rien n'est poison, tout est poison : seule la dose fait le poison », l'Opacts évoquant en 2011 à leur égard le besoin d'une « révolution toxicologique »^[11], mais on sait maintenant que des synergies peuvent aussi faire le « poison » et que les hormones agissent à très faibles doses.

1 Sémantique, et définitions officielles

En 1996 lors d'un colloque à Weybridge, les organisateurs (Commission européenne et OCDE, impliqué dans la définition et harmonisation des tests de toxicité), avec l'OMS et l'industrie chimique européenne, définissent le perturbateur endocrinien comme toute « substance étrangère à l'organisme qui produit des effets délétères sur l'organisme ou sa descendance, à la suite d'une modification de la fonction hormonale »^{[12],[13]}.

L'EPA en a une autre définition : « agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme »^[12].

En 2002, l'OMS publie un « état des lieux scientifique » sur le sujet^[14], mis à jour en 2012^[15], il s'agit de « substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants^[12]. » L'OMS introduit aussi une notion de sous-population : « un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou (sous-)populations^[16]. »

Cette définition a été reprise par l'Union européenne, un perturbateur endocrinien (PE) est un agent qui paraît per-

turber (ou influencer sans contrôle) le fonctionnement du système endocrinien et plus précisément « une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien, et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous-populations. »

- Le perturbateur endocrinien en tant qu'*altéragène biologique, physique ou chimique* répond à la définition normalisée du mot « **polluant** » retenue par l'AFNOR en France^[17], il y a consensus sur le fait qu'il agit à très faible dose (comme toutes les hormones), mais des élus et autorités chargées d'établir les réglementations se demandent si on peut établir des seuils sous lesquels les perturbations de l'homéostasie induites par un PE ne seraient pas délétères.
- Pour l'EFSSA dont le Comité scientifique a repris la définition de l'OMS en la reformulant en « tout produit chimique susceptible d'interagir directement ou indirectement avec le système endocrinien, et par voie de conséquence de produire un effet sur ce dernier et d'impacter les organes et les tissus. » Un perturbateur endocrinien devrait faire l'objet d'une *évaluation* sanitaire et *environnementale* en tant que potentiellement « *délétère* » s'il répond à trois conditions :
 1. il présente un effet délétère sur un organisme intact ou sur une (sous-)population de cet organisme ;
 2. il a une activité endocrinienne (sur tout ou partie des 4 voies hormonales ; œstrogénique, androgénique, thyroïdienne et stéroïdogénique ;
 3. il existe une possible relation de causalité entre les deux.

Selon l'EFSSA (2013) : « comme les critères scientifiques d'un effet délétère n'ont pas été définis de manière générale, les critères spécifiques pour les perturbateurs endocriniens n'ont pu être identifiés. Ainsi, le jugement des experts sera requis au cas par cas^[18]. »

- La définition de l'OMS a aussi été précisée en y ajoutant une notion de potentialité (Perturbateur endocrinien potentiel) ; « substance ou un mélange exogène possédant des propriétés dont l'on peut attendre qu'elles conduisent à une perturbation endocrinienne sur un organisme intact ou sa descendance^[18]. »
- En 2006, la réglementation REACH^[19] permet d'identifier les perturbateurs endocriniens comme substances extrêmement préoccupantes, susceptibles de faire l'objet de mesures de gestion spécifiques^[20].

- En 2009, la notion d' « *effets néfastes* » est précisée comme suit par l'Institut fédéral d'évaluation des risques (BfR) de Berlin : « changement dans la morphologie, la physiologie, la croissance, la reproduction, le développement ou la longévité d'un organisme, se traduisant par une perte de capacités fonctionnelles ou une perte de capacité à compenser un stress additionnel ou une sensibilité accrue aux effets nocifs découlant d'autres influences environnementales »^[18].

2 Trois modes d'action différents

Un perturbateur endocrinien (PE) est défini comme une molécule pouvant interagir au niveau du mécanisme d'action hormonale, « et non par la nature de l'effet nocif potentiel ou par ses propriétés physico-chimiques ou toxico-cinétiques »^[12].

Ces molécules interfèrent avec le fonctionnement des glandes endocrines ou des organes cibles par trois types d'effets^[12].

- **Effet mimétique** (ou **agoniste**) : imitation de l'action d'une hormone naturelle (comme une fausse clé dans les « serrures biologiques » qui existent dans les organes et cellules) ;
- **Effet de blocage** (ou **antagoniste**) : blocage de l'action d'une hormone naturelle (en saturant les récepteurs cellulaires, par exemple) ;
- **Effet perturbant** (ou d'interférence) : perturbation, soit gêne ou blocage de la production, du transport, ou du **métabolisme** des hormones ou des récepteurs, induite par une action hormonale anormale dans l'organisme qui interfère avec les processus métaboliques ou de croissance et division cellulaire. Ces perturbations sont d'autant plus graves qu'elles se produisent tôt (*foetus, embryon, jeune enfant*, car des effets irréversibles peuvent être induits, y compris des **malformations génitales**).

3 Voies d'exposition

Ces perturbateurs peuvent agir à faible dose, en pénétrant les organismes via^[18] :

- les voies digestives : par l'intermédiaire de la nourriture ou de l'eau de boisson, du mucus pulmonaire dégluti et éventuellement de médicaments ou topiques ingérés (maquillages, rouge ou baume à lèvres, dentifrices, rince-bouches, objets sucés (tétine ou jouets portés à la bouche...)) ;
- les voies respiratoires : elles permettent à des poussières, micro- et nanoparticules inhalées de passer

dans le sang ou la lymphe (les molécules en cause proviennent de parfums, de peintures et matériaux synthétiques, détergents, solvants, etc.) ;

- le passage percutané : certaines substances hydro ou surtout liposolubles passent facilement la barrière de la peau, ou la peau lésée, c'est le cas de médicaments, produits cosmétiques, mousses à raser, colorants pour les cheveux, et autre composants contenus dans certains savons, lotions, déodorants, lingettes nettoyantes, etc ;
- le cordon ombilical ou le liquide amniotique, *in utero*.

Certains produits peuvent emprunter plusieurs voies de contamination (quand ils sont présents à la fois dans l'eau de cuisson, boisson ou lavage par exemple, ou dans un rouge à lèvres émettant des molécules pouvant passer au travers de la peau, être inhalée ou avalées. L'importance respective de ces voies est encore mal connue^[18].

4 Périodes de vulnérabilité

Plusieurs périodes et organes vulnérables ont été identifiés, correspondant par exemple à des étapes critiques de formation des organes de la reproduction (in utero durant la grossesse), lors de la petite enfance et au moment de la puberté^[18].

5 Découvertes

Dès les années 1950, des études ont mis en évidence dans de nombreux pays industrialisés une diminution de la fertilité masculine — altérations morphologiques et baisse du nombre de spermatozoïdes —, une augmentation de la fréquence du cancer du testicule, de la prostate et du sein, ainsi qu'une puberté féminine de plus en plus précoce, avec d'importantes différences selon les régions, encore mal expliquées^[21]. Les études épidémiologiques, puis des expériences de laboratoire, ont montré que l'exposition à des molécules hormonomimétiques était au moins en partie responsable de ces phénomènes.

L'hydrosphère est le réceptacle de nombreuses substances chimiques, dont des hormones naturelles et les métabolites d'hormones naturelles ou de synthèse contenues dans les pilules anticonceptionnelles, ou utilisées pour des traitements médicaux ou vétérinaires. Ces hormones s'avèrent présentes en grande quantité dans les eaux usées qui arrivent aux stations d'épuration, mais aussi, bien que moindrement pour nombre d'entre elles, dans les exutoires de station d'épuration d'eaux résiduaires urbaines. Certains organismes aquatiques sont estimés être de bons révélateurs (poissons affectés de troubles de la

fertilité et d'anomalies de type intersexuation). Certaines espèces sont aussi des concentrateurs (moules, moule zébrée) d'une pollution des milieux aquatiques par ces effluents.

Dans les années 1960, aux États-Unis, la baisse de fertilité des visons constatée par les éleveurs de la région des Grands Lacs fut attribuée aux polluants bioaccumulés par les poissons. En 1962, dans *Silent Spring*, Rachel Carson met en évidence la toxicité reproductive de l'insecticide Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT). En 1988, les phoques de la mer du Nord furent décimés. En Grande-Bretagne, les poissons mâles vivant en aval d'une station d'épuration présentaient des caractères femelles. La découverte de l'altération du système reproducteur des alligators sauvages de Floride a relancé les travaux de recherche sur ce thème dans les années 1990. L'expression « Endocrine disruptors » (traduite en français par « Perturbateurs endocriniens ») est inventée en juillet 1991 au cours de la conférence de Wingspread réunissant 21 scientifiques de 15 disciplines différentes à l'initiative de la spécialiste en santé environnementale Theo Colborn^[22]. Les années 1990 marquent en effet une prise de conscience de la présence dans l'environnement de substances capables de perturber le système endocrinien. En Europe, le Danemark, l'Allemagne et le Royaume-Uni ont été pilotes dans ce domaine de recherche. Les observations faites sur certaines populations animales soulèvent suffisamment de soupçons pour encourager la poursuite de la recherche dans le domaine.

6 Cinétique dans l'environnement

Les polluants organiques persistants (POP), tels le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), les dioxines (PCDD) et les polychloro-biphényles (PCB), labiles et s'accumulant le long des chaînes trophiques, peuvent persister dans l'environnement plusieurs décennies, circuler dans différents compartiments environnementaux — atmosphère, biosphère, hydrosphère, lithosphère — au-delà des frontières : on a ainsi montré que les ours polaires pouvaient être contaminés par le DDT émis à des milliers de kilomètres.

Chez l'homme, la contamination peut également être alimentaire, naturelle avec les phyto-œstrogènes de germe de blé, soja, bière/houblon^[réf. souhaitée], etc. ou artificielle avec des produits migrants des emballages, des résidus de pesticides, de détergents ou de médicaments, ou encore via l'ingestion d'animaux filtreurs contaminés tels que des coques^[23]

Un perturbateur endocrinien avéré pour l'homme est le diéthylstilbestrol (DES), œstrogène synthétique prescrit en France entre 1948 et 1977 aux femmes enceintes afin de prévenir le risque d'avortement. Le 17-β-estradiol — œstrogène naturel prescrit lors du traitement des femmes

8 Types de perturbateurs

On distingue souvent :

- **Composés naturels :**
 - myco-œstrogènes : zéaralénone ;
 - phyto-œstrogènes : isoflavonoïdes (par exemple présents dans le houblon et la bière), isoflavones (par exemple dans le soja).
- **Composés synthétiques :**
 - antioxydants : alkylphénols ;
 - composés organométalliques : sels de tributylétain (TBT) ;
 - détergents et agents mouillants : alkylphénols, nonylphénol, nonylphénol mono- ou polyéthoxylés ;
 - médicaments : stéroïdes synthétiques, tels ceux utilisés dans les pilules contraceptives ;
 - pesticides : organochlorés (DDT, HCH, PCDD) ou organo-azotés (triazines) ;
 - plastifiants : alkylphénols, nonylphénol, phtalates ;
 - polychloro-biphényles (PCB).

8.1 Œstrogènes stéroïdiens

Une forte diminution de la capture de poissons a par exemple été observée dans plusieurs rivières du Plateau suisse, pourtant relativement éloignées des grandes sources de pollution. Ceci est possiblement attribuable à la pollution de l'eau par des xénoœstrogènes. La détermination de l'activité œstrogène moyenne dans l'eau d'une rivière est encore difficile à mesurer, mais d'importants progrès ont été faits depuis la fin du XX^e siècle.

Pour pouvoir calculer une activité œstrogène totale (exprimé en équivalents en 17 β -œstradiol, EEQ), il faut pouvoir définir un facteur d'équivalence en 17 β -œstradiol (FFA) : $EEQ_T = \sum C_i * FFA_i$ où C_i est la concentration de l'espèce i . Le groupe de molécules qui contribue le plus à augmenter cette valeur dans les effluents domestiques est le groupe des œstrogènes stéroïdiens^[38]. Généralement, le calcul est basé sur l'œstrone (FFA=0,4), le 17 β -œstradiol (FFA=1) et le 17 α -éthynylœstradiol (FFA=1,2).

8.2 Bisphénol A

Article détaillé : bisphénol A.

Du bisphénol A^[39], connu pour avoir des propriétés œstrogéniques, est trouvé dans l'eau, dans certains polymères (dont plastiques de biberons), emballages plastiques d'aliments, boîtes métalliques (type boîtes de

conserves), et les garnitures en métal de la nourriture en boîte.

Risque sanitaire : il est facteur de délétion de la spermatogénèse et est soupçonné de jouer un rôle dans certaines fausses couches, obésité et certains cancers^{[40],[41],[42]}.

8.3 Agents ignifuges bromés

Article détaillé : agent ignifuge bromé.

Certains de ces agents (polybromodiphényléthers ou diphényléthers polybromés dits « PBDE ») sont utilisés pour ignifuger des matériaux aussi divers que plastiques de téléviseurs, ordinateurs, composants électroniques, matériel électrique et d'éclairage, tapis, matériel de couchage, vêtements, composants automobiles, coussins en mousse et autres textiles ignifugés.

Risque sanitaire : les PBDE ont une structure chimique très similaire aux polychlorobiphényles (PCB), et ont les mêmes effets neurotoxiques, ce pourquoi ils pourraient perturber les systèmes hormonaux thyroïdien et contribuer à une variété de troubles neurologiques et de déficit de développement (dont neurologiques avec pour conséquence de diminuer les facultés d'apprentissage et de cognition). Certaines populations pourraient être plus exposées, dont par exemple les pompiers et le personnel effectuant le tri des déchets électroniques. Une étude faite en Suède comparant les taux de PBDE chez différents types de travailleurs a montré que les recycleurs de matériel électronique étaient particulièrement touchés^[43].

L'usage de certains PBDE a été interdit dans l'UE en 2006.

8.4 Phtalates

Article détaillé : phtalate.

Les phtalates sont des substances très utilisées en tant que plastifiants. On en trouve dans la quasi-totalité des produits en polychlorure de vinyle (PVC), auxquels ils confèrent la souplesse voulue (rigide, semi-rigide ou souple). Ce plastique peut être reconnu grâce à son numéro 3. 90 % de la production de phtalates est destinée aux PVC, dont ils peuvent représenter plus de 50 % en poids pour les articles souples comme les nappes ou les rideaux de douche. Ils peuvent être trouvés dans des milliers de produits courants en PVC : couches, chaussures et bottes, textiles imperméables, cuirs synthétiques, jouets, consoles de jeux, encres d'imprimerie, détergents. Ils sont présents dans des matériaux de construction, d'ameublement et de décoration. Ils sont incorporés dans les revêtements en vinyle renforcent l'effet des adhésifs et les pigments de peinture. Les cosmétiques sont également concernés : parfums, déodorants, laques, gels, vernis à ongles, lotions après-rasage, lubrifiants. Ils servent

alors principalement d'agents fixateurs. Ils sont également présents dans plusieurs médicaments et dans les plombages dentaires. Les phtalates entrent dans la composition des médicaments essentiellement lorsqu'une résorption particulière s'impose (par exemple pour fabriquer des capsules gastro-résistantes). Le matériel hospitalier, notamment les poches de perfusion sont des sources de contamination^[44].

Risques pour la santé : ils sont suspectés de poser problème, car ces produits sont connus pour perturber le système endocrinien des animaux (en laboratoire), et certaines études laissent penser qu'ils sont responsables de certaines malformations congénitales de l'appareil reproducteur masculin^{[45],[46]}.

Un phtalate, le bis (2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) est présent dans certains plastiques utilisés dans le domaine médical (cathéters et sacs de sang). En 2002, la Food and Drug Administration a mis en garde contre l'exposition au DEHP des bébés de sexe masculin, sur la base des effets constatés sur les animaux de laboratoire. Selon la FDA : « L'exposition au DEHP a produit une série d'effets néfastes chez les animaux de laboratoire, mais les plus préoccupants sont les effets sur le développement du système reproductif mâle et de la production normale de spermatozoïdes chez les jeunes animaux ». La FDA ne dispose pas d'étude concernant l'homme, mais aucune étude ne permet d'exclure des effets similaires. Par précaution, l'exposition à ce produit par des organismes en développement doit être évitée estime la FDA ^{[47],[48]}.

8.5 Autres perturbateurs endocriniens soupçonnés

Cette section est vide, insuffisamment détaillée ou incomplète. Votre aide est la bienvenue !

Ils sont très nombreux ; parmi les produits suspectés figurent :

- le tabac, via le tabagisme^[49]
- Vinclozoline
- Zéaralénone
- Dioxines
- Furanes
- Polychlorobiphényle (PCB)
- Certains HAP
- Phénols
- perchlorates (affectant la thyroïde)
- Divers pesticides (dont organochlorés, tels que l'insecticide endosulfan, le DDT et leurs dérivés)

Des travaux récents, il ressort que chez certaines espèces, des **métaux lourds** peuvent aussi être « perturbateurs » : Plusieurs métaux semblent pouvoir être impliqués, dont :

- le chrome (chez les crustacés)^[50]
- le manganèse (chez les crustacés)^[50]
- le plomb : ce neurotoxique se montre aussi reprotoxique en étant facteur de **délétion de la spermatogénèse**^[51]
- le mercure ; En Chine, une corrélation existe entre une sous-fertilité chez des hommes vivant à Hong Kong ayant consommé plus de quatre repas de poisson par semaine, quand ils ont aussi des taux de mercure plus élevés dans les cheveux (avec également des problèmes de peau et des autismes plus fréquent chez les enfants qui ont les plus haut taux de mercure (mesuré dans le sang, les cheveux et l'urine)^[52]. Dans la réserve amérindienne d'Aamjiwnaang, au cœur de la « *chemical valley* » du Canada, on soupçonne des produits tels le mercure, les dioxines, l'HCB ou les PCB d'être à l'origine de la modification du **sex-ratio** constaté : une étude conduite par Constanze MacKenzie, de l'université d'Ottawa, a montré que le ratio à la naissance est passé de un garçon pour une fille en 1984 à un garçon pour deux filles en 1999. En outre, le taux de fausses couches est de 39 % contre 25 % habituellement et 23 % des enfants de moins de 16 ans souffrent d'ADHD (hyperactivité avec déficit d'attention), au lieu de 4 % habituellement.

9 Effets

Ils peuvent être fortement différés dans l'espace et dans le temps (cancer ou malfonction apparaissant plusieurs décennies après l'effet perturbateur, voire être « *transgénérationnel* » (avec des effets sur au moins une ou deux générations dans le cas des descendantes de femmes traitées au distilbène)^[53].

Les modulateurs endocriniens peuvent perturber la maturation sexuelle, le développement des organes reproducteurs — malformation des gonades ou régression pénienne — ou la reproduction et entraîner des cancers hormono-dépendants. Ils peuvent également perturber la fonction thyroïdienne, altérer le système immunitaire ou engendrer des troubles du comportement.

De nombreuses études écotoxicologiques sur les organismes aquatiques, en particulier sur les mollusques et les poissons, ont montré que ces molécules pouvaient conduire jusqu'à l'imposex, c'est-à-dire le changement de sexe de l'animal. Les poissons sont souvent très sensibles aux contaminants de ce type : dans certains estuaires^[54] de Grande-Bretagne ou en aval de stations d'épuration d'eaux résiduaires, on peut rencontrer des populations

de poissons hermaphrodites. Chez des flets mâles vivant en milieu contaminé par des polluants hormonomimétiques, des ovocytes apparaissent au milieu des spermatozoïdes.

Depuis plusieurs années, les chercheurs suspectent de nombreux composés chimiques d'être des perturbateurs endocriniens pour l'espèce humaine. Des méta-analyses publiées dans les années 1990 ont montré le déclin régulier de la qualité du sperme chez l'homme depuis 50 ans, en particulier en Amérique du Nord et en Europe. L'incidence du cancer du testicule augmente depuis plusieurs décennies dans un certain nombre de pays européens. Il y aurait une corrélation entre la présence de perturbateurs endocriniens et les malformations de l'appareil reproducteur, par exemple entre la présence de pesticides et la cryptorchidie ou entre des composés de type bisphénol A ou dioxines et l'hypospadias. Chez la femme, on constate des anomalies de la fonction ovarienne, de la fertilité, de la fécondation, de la gestation et de l'implantation utérine

Un avancement de l'âge de la puberté est constaté chez les filles, mais non chez les garçons. Ainsi environ 15 % des fillettes américaines entament leur puberté à 7 ans, selon une étude réalisée ayant porté sur 1 239 enfants américains, publiée en 2010 dans la revue *Pediatrics*. Les seins des jeune fille blanche dans 10 % des cas commencent à se développer à cet âge et ce taux a doublé depuis 1997^[55]. Chez les jeunes filles noires ce sont 23 % des fillettes qui à 7 ans entament leur puberté. En 30 ans, la période de l'enfance a ainsi été abrégée d'un an et demi (alors que la maturité intellectuelle n'a pas suivi cette transformation des corps). Des perturbateurs endocriniens féminisants sont fortement suspectés et certains scientifiques parlent de problèmes d'écologie de la féminité (« The Ecology of Women »^[56]).

Les doses auxquelles les effets se manifestent peuvent être faibles : une ingestion par le rat de 20 microgrammes de bisphénol-A, un composé dont les éthers servent à protéger l'intérieur des boîtes de conserve, est suivie d'effets œstrogéniques.

Les modulateurs endocriniens peuvent agir *in utero* : à Seveso, il est apparu une prépondérance des naissances de filles parmi la population contaminées par la dioxine. Il a été montré que le DES était responsable de cancers de l'appareil génital et d'atteinte de la fertilité chez les hommes et les femmes exposés *in utero*. Le bisphénol-A et le diéthylstilbestrol (DES) provoquent une hypertrophie de la prostate des souris exposées *in utero*. Les malformations génitales des petits garçons sont de plus en plus nombreuses dans les pays industrialisés^[57].

La synergie résultant des interactions entre xénobiotiques, micro-nutriments et médicaments peut aggraver les effets : l'exposition simultanée de la femelle immature à des faibles doses de flavonoïdes et d'œstradiol se traduit par un fort effet œstrogénique.

Comme pour tout produit chimique, l'effet dépend de la dose ; ainsi, si l'activité œstrogénique du nonylphénol est

un fait, le potentiel d'action est très faible en comparaison avec les œstrogènes naturels : une étude de l'évaluation de risques sur les mammifères, préparée par la Commission européenne, a clairement indiqué que les effets dommageables résultant de la perturbation du système hormonal n'interviennent que pour des expositions nettement plus élevées que la toxicité générale. Pour les mammifères, le déclin de la population des phoques de la Baltique, exposés à des composés organochlorés (PCD et DDE) pourrait au moins en partie être expliqué par des perturbations des systèmes endocrinien et immunitaires. Chez les oiseaux contaminés par de faibles doses de DDT et/ou par des PCB, la coquille de l'œuf est amincie, et des anomalies de l'appareil reproducteur et congénitales sont plus fréquentes.

Les perturbateurs endocriniens sont particulièrement dangereux pour les femmes enceintes, les nourrissons, les jeunes enfants et les adolescents pendant la puberté. Les expositions lors de ce que l'on appelle les « fenêtres critiques de développement »^[10] sont à éviter. Durant ces périodes, de très faibles perturbations du système hormonal peuvent dérégler la mise en place des structures et fonctions de l'organisme et éventuellement affecter jusqu'aux générations suivantes^[58].

9.1 Études récentes

Entre les années 1999 et 2001, une étude sur les effets d'un œstrogène synthétique sur des populations aquatiques ont été réalisés. L'expérience prend place sur un lac entier dans la région des lacs expérimentaux dans le nord-ouest de l'Ontario au Canada.

En 2000, 24 ans après l'accident d'une usine d'herbicides à Seveso (Italie), une étude a montré que les hommes exposés au nuage de dioxines ont eu deux fois plus de filles que de garçons.

En 2002, à Ufa (Russie), des chercheurs ont montré que les travailleurs d'une usine d'herbicides, contaminés par les dioxines, ont eu des filles dans les deux tiers des cas.

10 État de la recherche

Ce thème situé à la confluence de la biologie, de la chimie et de la médecine a connu un essor important des années 1990 à 2010.

Des expérimentations en cours cherchent à mieux mesurer l'effet des perturbateurs endocriniens sur l'homme — tels la diminution de la spermatogenèse ou l'augmentation de malformations génitales — et l'incidence de l'épigénétisme sur la sensibilité de certaines populations. Dans les années 2000, la recherche a été élargie aux effets sur le système endocrinien et, notamment, la production d'enzymes responsables de la différenciation sexuelle.

L'expérimentation animale porte sur les tests de « toxicité » dose-réponse, pour différencier l'effet perturbateur de l'effet hormono-mimétique chez l'homme. Par exemple, des souris sauvages, aux réactions normales, et des souris transgéniques ArKo (Aromatase knock out) — qui présentent une déficience en œstrogènes — sont utilisées pour mesurer les effets de molécules à activité œstrogénique (féminisante) — tel le méthoxychlore, un insecticide organo-chloré — ou anti-androgénique (anti-masculinisante) — telle la vinclozoline, un fongicide. Les molécules qui présentent un effet œstrogénique *in vitro* (test de E-screen) font l'objet d'études *in vivo* sur des rats femelles immatures ou ayant subi une ovariectomie.

Quelques études *in situ* sont faites ou en cours, notamment sur les poissons (par exemple chevaine ou épinoche à trois épines^[59]) chez laquelle la spiggin est un biomarqueur d'exposition aux androgènes). La vitellogénine, qui indique une exposition à des œstrogènes mimétiques, est le biomarqueur le plus utilisé. Certaines études s'intéressent aussi aux effets de la métabolisation des polluants organiques, du stress oxydant et de la neurotoxicité de certains perturbateurs, ou à d'éventuelles synergies. L'activité aromatase devrait aussi être mesurée en France vers 2008 (chez le chevaine, l'épinoche, etc.).

Parallèlement aux études *in situ*, les mésocosmes et les microcosmes constituent des modèles pertinents pour étudier l'effet de ces molécules dans l'environnement, notamment dans l'hydrosphère. Réalistes d'un point de vue écologique et contrôlables, les mésocosmes permettent d'évaluer les effets à long terme sur la biocénose et le devenir des substances chimiques dans le biotope. En 2004, l'OCDE a organisé une campagne internationale d'intercomparaison des méthodes d'analyse de la vitellogenèse chez le poisson-zèbre (*Brachydanio rerio*) avant, en 2011, de publier un guide méthodologique sur les tests^[60].

En 2013, un rapport^[61] conjoint PNUE-OMS confirme une responsabilité chez de nombreux animaux et chez l'être humain, comme dans l'augmentation des cas de cryptorchidie de l'enfant, des cancers du sein, de la thyroïde et de la prostate, mais aussi de certains troubles du développement du système nerveux, de déficit de l'attention et/ou d'hyperactivité chez l'enfant, tout en admettant que le problème puisse être sous-estimé^[62], met en jeu des mécanismes complexes difficiles à différencier d'autres facteurs environnementaux et non-génétiques (âge et nutrition notamment), qui nécessitent d'encore de beaucoup améliorer la connaissance^[63], notamment pour mieux comprendre les synergies entre perturbateurs endocriniens, pour notamment « protéger les générations futures »^[63]. « Parallèlement, on a constaté qu'une interdiction ou restriction de l'utilisation de substances chimiques perturbant le système endocrinien entraînaient la reconstitution des populations d'animaux sauvages et une réduction des problèmes de santé » soulignent les auteurs du rapport^[63] qui appellent à

1. améliorer les tests, car « les perturbateurs endocriniens chimiques connus ne constituent que « la partie émergée de l'iceberg » et il faut disposer de méthodes de test plus complètes pour identifier d'autres perturbateurs endocriniens éventuels, leurs sources et les modes d'exposition ».
2. soutenir la Recherche notamment sur les synergies entre perturbateurs endocriniens chimiques « (venant principalement de sous-produits industriels) sur les êtres humains et sur la faune, qui y sont de plus en plus exposés »^[63].
3. collecter et diffuser l'information sur ces perturbateurs^[63]
4. développer la collaboration et le partage de données entre chercheurs, entre pour « combler les lacunes, principalement dans les pays en développement et ceux dont l'économie est émergente »^[63].

11 Méthodes d'analyse et de détection

Une des premières approches est d'utiliser différents organismes vivants comme biodétecteurs. Les doses auxquelles les hormones et certains perturbateurs endocriniens peuvent agir sont tellement faibles que leur analyse pose un défi. Certains systèmes de biodétection peuvent donner une réponse à des concentrations en stéroïdes de l'ordre 10 à 1 000 fois plus faible que les techniques permettant de doser les agents anabolisants (technique qui répond bien à des concentrations de l'ordre du nanogramme par millilitre). De plus, les faibles doses constituent souvent un mélange complexe et le biodétecteur révèle toutes ces substances.

Comme exemple de biodétecteurs on peut faire appel à des cellules humaines (MCF7) en culture ou d'autres espèces, les rats de laboratoire, des levures, les bactéries, le poisson zèbre. Chaque biodétecteur a ses particularités et ses problèmes éthiques. Par exemple, les cellules humaines MCF7 sont utilisées comme biodétecteur de composés œstrogènes depuis presque 20 ans. Ces cellules sont dérivées d'un cancer du sein et elles ont gardé plusieurs caractéristiques comme le fait d'être stimulées par la présence d'œstrogène. Les œstrogènes, ou les substances qui les imitent, fonctionnent en activant une protéine réceptrice de la cellule, qui régule tout un jeu de gènes, il suffit de compter les cellules au bout de quelques jours pour déterminer leur présence.

Un autre test *in vitro* utilisé est basé sur une souche de levure possédant un gène exprimant le récepteur humain aux œstrogènes, dit YES (*yeast estrogen screen*). Les levures ont la capacité, par une suite de réactions enzymatiques, de produire la β -galactosidase qui transforme la couleur jaune de départ du mélange en couleur rose qui absorbe à 540 nm en spectroscopie ultraviolet-visible^[64].

Un autre test développé consiste à mettre en contact avec le produit ou le milieu à tester des petits organismes vertébrés translucides (dérivés de larves d'amphibiens ou de poissons), physiologiquement très proches de l'être humain, qui émettent une fluorescence grâce à des biomarqueurs lorsqu'une fonction biologique est activée (test issu du partenariat de Watchfrog avec Eurofins Environnement). Ces petits organismes évitent d'avoir recours à des organismes "vivants protégés" au sens de la nouvelle réglementation, et ne sont pas limitant, tant en termes de type que de concentrations de polluants. Mais permettent un test "in vivo" à faible coût, sur un modèle plus prédictif de la santé humaine que les modèles poissons ou invertébrés.

Les taux plasmatiques en vitellogénine peuvent être mesurés chez certains types de poissons (truites saumonées). La vitellogénine est une protéine vitelline synthétisée par le poisson femelle mature. Elle est également produite chez le poisson mâle exposé à un perturbateur endocrinien. Les poissons mâles exposés à ces œstrogènes produisent des protéines d'œufs, ont des gonades plus petites et, dans les cas plus graves, produisent des œufs. La réponse biologique du poisson mâle qui est le taux plasmatique en vitellogénine est nettement accrue sur les sites à forte activité œstrogène. Pour permettre l'analyse du plasma contenant la vitellogénine on utilise un test ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)^[65]. En plus de la vitellogénine, il a été démontré qu'il peut avoir bioaccumulation des perturbateurs dans le foie, la bile et le gras^[66].

Les diverses analyses prennent le plus souvent place dans des rivières puisqu'elles sont l'endroit établi pour le rejet des eaux usées. Pour une rivière, le débit est fortement touché par les précipitations. La répartition des produits chimiques est tributaire des conditions météorologiques (UV et température) et de l'activité microbienne. Il est donc difficile de déterminer une concentration constante à laquelle les organismes vont faire face. Il est donc nécessaire d'obtenir un échantillonnage dans le temps. La première méthode pour pallier cette difficulté est l'utilisation de biocapteurs comme les poissons.

Plusieurs autres techniques d'extraction existent pour l'eau brute ou filtrée. L'eau peut être vectrice de perturbateurs endocriniens à double titre : les molécules qui sont les plus solubles ou les plus concentrées peuvent être entraînées sous forme dissoute. Pour ce qui est des molécules moins solubles ou répandues depuis un certain temps dans l'environnement, elles peuvent être associées à des particules de sol et des sédiments en suspension dans l'eau. L'estimation de la contamination de l'eau doit apparaître dans sa globalité. Finalement l'évaluation de la contamination de l'eau peut être envisagée sous l'angle de la concentration de l'eau en perturbateur endocrinien ou en termes d'exposition. Pour pallier la concentration, un préleveur automatique ou instantané (dit actif) peut être utilisé et pour déterminer l'exposition, aussi l'utilisation de capteurs passifs est possible.

L'extraction liquide-liquide au dichlorométhane est la plus largement utilisée, puisque cette méthode possède un bon rendement, un large spectre d'action et cette technique est aisée à mettre en œuvre. Elle utilise les caractéristiques physico-chimiques de la molécule de dichlorométhane qui sont : polaire, non miscible à l'eau et lipophile. Un autre technique fait intervenir des cartouches (SPE). Ces pièges fixent les molécules lorsque l'eau est passée au travers. Un mélange de solvants peut ainsi être employé pour éluier ces cartouches et recueillir les molécules recherchées. La solution obtenue est de plus faible volume et constitue une étape de préconcentration. L'extraction est donc sélective à des molécules spécifiques puisque tous les produits ne sont pas nécessairement retenus par la cartouche et élués par le solvant utilisé comme éluant. Ces capteurs sont souvent des instruments automatisés permettant la prise de données dans des intervalles de temps. Néanmoins, ce type d'appareil est sujet à des inconvénients majeurs comme l'utilisation de source d'énergie, le bris de pièce mécanique, le dérèglement dû aux conditions météorologiques.

Une autre méthode utilise une technique récente soit l'usage de capteur passif qui intègre la contamination dans le temps. L'exposition plutôt que le flux de contaminant est estimée. Les dispositifs se présentent sous la forme de poche SPMD (pour *semi-permeable membrane device*) ou de capteurs POCIS (pour *polar organic compounds integrative samplers*). Dans ces capteurs il y a une résine d'une capacité d'absorption spécifique à l'hydrophobicité de polluants organiques. Les SPMD sont utilisés pour les composés hydrophobes (PCB, organochlorés) alors que les POCIS sont pour les composés plus hydrophiles comme les résidus pharmaceutiques. Les POCIS possédant une phase permettant la rétention de composés tels que les pesticides (Particule de Isolute ENV+ et Amber-sorb 1500 dispersé sur S-X3 BioBeads) ont démontré une meilleure sélectivité pour les xéno-œstrogènes^[67].

Pour réaliser les tests quantitatifs la GC-MS ou la LC-MS/MS peut être utilisée. Une des méthodes utilisées par le gouvernement du Québec pour doser les perturbateurs endocriniens est la GC-MS. Les hormones et autres substances sont extraites avec l'aide de colonne Oasis HLB. L'extraction prend un volume de 1 litre et met 14 jours à être réalisée, la colonne préconcentre les analytes à un volume de 500 mg. Par la suite, le diéther est utilisé pour laver cette phase, et conditionné avec le méthanol. On lave encore avec un mélange d'eau/méthanol dans des proportions de 60 :40 et une autre élution avec diéther/eau 90 :10. Une purification sur gel de silice avec le même solvant d'élution est la prochaine étape. Finalement, avant l'analyse par GC/MS une déviation au BST-FA est réalisée. Les caractéristiques de la colonne ainsi que les divers paramètres expérimentaux peuvent être observés dans le lien externe correspondant.

12 Moyens de lutte

La diminution de l'exposition est compliquée par le caractère « ubiquitaire » de l'exposition (Elle se fait via l'eau, l'air, le sol, les aliments et médicaments, la pilule contraceptive, etc.). C'est pourquoi on recherche encore des biomarqueurs pertinents pour mieux mesurer l'exposition humaine et d'autres espèces.

La prévention des risques requiert une meilleure connaissance des propriétés toxicologiques des molécules et la restriction ou l'interdiction de certains perturbateurs. De nombreux programmes de recherche ont donc été mis en place, et la directive REACH devrait élargir le champ de la connaissance dans ce domaine, même si certains produits y échappent (dont les pesticides).

Divers États prennent des mesures contraignantes sectorielles ou pour certaines molécules. Par exemple, la commercialisation, la fabrication, l'importation et l'exportation des jouets et articles de puériculture contenant des phtalates ont été interdits en France en 1999. Le nonylphénol a été interdit en Allemagne en 2003. Quelques pesticides dont le chlordécone et l'atrazine (qui perturbait gravement le développement des grenouilles) ont été interdits, pour ne citer que les plus médiatisés. L'usage du DDT a été mondialement interdit en 1973, mais alors qu'on le trouve encore dans l'environnement et les graisses de nombreux organismes, des pressions existent pour réautoriser son usage dans les pays pauvres.

Les eaux usées posent un problème majeur de pollution diffuse. Les nombreux perturbateurs endocriniens (dont xéno-œstrogènes et médicaments) qu'elles contiennent ne sont pas traités (ou imparfaitement) par les stations d'épuration existantes (STEP). Certains composés sont dégradés, mais beaucoup ne le sont que pas ou partiellement ; Une partie de ceux-ci est retrouvée en aval dans l'eau et les sédiments, toujours biologiquement actifs. Une autre partie est adsorbée sur des particules en suspension, mais souvent alors exportées avec les boues d'épuration dans les champs. Le type de traitement et le temps de séjour ont une importance. Un traitement additionnel des eaux usées (à l'ozone ou au charbon activé), permet une meilleure élimination des micropolluants, mais souvent avec des coûts supplémentaires. Le lagunage naturel allonge le temps de séjour dans le milieu traitant, et semble plus efficace ; mais un éventuel impact sur les oiseaux qui les fréquente reste à mesurer, afin de vérifier qu'il ne s'agisse pas d'une situation de *piège écologique*.

12.1 Stratégies

12.1.1 Dans le monde

Plusieurs États ont des programmes nationaux sur ce thème (Japon, États-Unis, Suisse, France.). L'OCDE y travaille également depuis 1996^[68] (avec la commission européenne), dont sur les méthodes d'essai

et d'évaluation des perturbateurs endocriniens ; d'abord pour la santé humaine puis pour l'environnement. Diverses commissions internationales visant notamment la protection des océans (OSPAR, HELCOM, etc.) s'intéressent aussi à ces questions.

la recherche porte généralement sur les thèmes suivant :

- Le criblage, c'est-à-dire les méthodes analytiques (chimiques, tests biologiques, biomarqueurs d'effets) pour déterminer le taux de ces polluants dans un milieu ;
- La mesure de la répartition et durée de vie dans l'environnement (eau, sol, air, sédiments, aliments, etc.) et/ou dans les organismes vivants (monitoring, biomonitoring, etc.).
- L'identification des dangers et l'évaluation des risques, la mesure du degré d'impact effectif (chez quelques espèces jugées représentatives ou faciles à étudier) ;
- La compréhension des mécanismes d'action (et d'éventuels effets épigénétiques), mais aussi de dégradation naturelle de ces molécules, par des études écotoxicologiques et toxicologiques des perturbateurs endocriniens ;
- L'étude des voies métaboliques dans l'organisme et les étapes clef de la biodégradation ;

Des études de population ou écoépidémiologiques ont mis en évidence des effets à long terme. Elles ont permis de développer des modèles animaux et de commencer à développer des modélisations des effets des perturbateurs endocriniens.

États-Unis : Par exemple, l'EPA (Agence de protection de l'environnement des États-Unis) s'est donnée comme objectif de tester des milliers de substances chimiques différentes au cours des prochaines années pour en vérifier les effets endocriniens.

Canada : Des mesures d'alkylphénols polyéthoxylés entrant dans la composition de pesticides ont été prélevés dans plusieurs cours d'eau.

Suisse Au début des années 2000, le Conseil fédéral le Fonds national a lancé un programme de recherche en Suisse (PNR 50 visant à développer des stratégies pour évaluer les risques et dangers de l'exposition du vivant aux perturbateurs endocriniens, pour 2001-2007 ; 17 projets subventionnés en 2001, et 7 autres en 2003, ayant abouti à des conclusions et recommandations pour les autorités et les industries, afin de limiter les effets négatifs de ces substances et des futurs composés développés.

France : Un premier « Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens » a été lancé en 2005, en lien avec l'ANR et l'AFSSET, à la suite des recommandations du Comité de la Prévention et de la Précaution (CPP) consécutive à une saisine sur les perturbateurs

endocriniens (conclusions publiées en décembre 2003), ainsi qu'à l'annonce faite en juin 2004 par monsieur le ministre chargé de l'Environnement S. Lepeltier. Un nouvel appel à projet a été lancé mi-2008 ciblant des « *questions orphelines* », dont celle des impacts sur fonction thyroïdienne ou le système immunitaire. Une cohorte « PELAGIE » vise un suivi de 3 500 couples mères-enfants en Bretagne (à partir de 2002)^[69], intégrée dans le réseau européen de cohortes mères-enfants.

À la suite d'un rapport^[70] publié en 2013, les ministères de la Santé et de l'écologie ont lancé (septembre 2013) une consultation publique^[71] préalable à une « stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens » (PE), reprenant les propositions des groupe de travail établis après la Conférence environnementale de septembre 2012, rassemblant élus, chercheurs, ONG et entreprises. La stratégie vise d'une part à limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens et leurs conséquences sanitaires et environnementales, et d'autre part à renforcer la recherche^[70]. Les études devraient porter sur la santé, la biodiversité, les alternatives, la bioremédiation et un laboratoire spécialisé pourrait être créé, pour faire un pont entre la recherche fondamentale et la recherche appliquée, et pour notamment proposer des tests d'évaluation plus pertinents aux industriels et chimistes^[70]. Le rapport préconise aussi un volet formation / sensibilisation ; ainsi qu'un programme de surveillance des populations et des milieux : en 2014, l'INVS devrait publier les premiers résultats d'études sur l'imprégnation des mères et leurs nouveau-nés, et entamer une étude d'imprégnations de la population. Des campagnes d'analyses d'eau souterraine et de surface, ont été faites en 2011 et 2012 dont la synthèse sera publiée. Le rapport préconise d'expertiser cinq substances suspectées par an au moins, pour confirmer ou évaluer leurs effets « perturbateur »^[70]. Des laboratoires privés pourraient (Contract Research Organisations) répondre aux besoins d'essais de caractérisation des dangers potentiels des substances, dès que ces derniers auront été validés^[70].

Belgique : En 2013, le Conseil Supérieur de la Santé a publié un avis "Perturbateurs endocriniens : Effets à faible dose, relation dose-effet non monotone et périodes critiques de sensibilité" dans lequel le CSS :

- reconnaît l'existence d'effets à faible dose parce que, même si les données disponibles (études épidémiologiques, in vivo et in vitro) ne concordent pas toujours précisément, il n'y a aucun doute scientifique que certains polluants agissant sur le système endocrinien induisent des effets à faible dose d'exposition ;
- conclut que la relation dose-effet non-monotone mérite davantage d'attention tant au niveau de la recherche qu'au niveau de la réglementation. Par conséquent, la stratégie qui consiste à définir des doses "sûres" et "seuil" ne s'applique plus à l'ensemble des PEC ;

- conclut également qu'il y a des preuves solides établissant une sensibilité très élevée de l'organisme en développement aux expositions aux substances chimiques susceptibles d'altérer les actions hormonales normales lors d'étapes critiques du développement. Ces étapes englobent la gestation (vie embryonnaire et fœtale), l'allaitement, l'adolescence mais également la sénescence ;

Compte tenu de cette base scientifique, le Conseil recommande en Belgique (et au niveau international) l'adoption d'une politique de test applicable à l'ensemble des substances chimiques pour lesquelles il y a des indications qu'elles agissent comme des perturbateurs endocriniens, ainsi que des stratégies et des essais qui prennent en compte les constats de l'endocrinologie, même lorsque les préceptes toxicologiques traditionnels sont mis à l'épreuve^[72]. Le Conseil avait d'ailleurs déjà recommandé en novembre 2010, que dans le cadre de l'application du principe de précaution, il fallait limiter l'exposition des jeunes enfants au BPA à un niveau aussi faible que possible. Il recommandait donc de prendre des mesures permettant de limiter de manière importante la présence de BPA dans les matériaux destinés à entrer en contact avec les aliments destinés aux nourrissons de 0 à 3 ans, d'autant plus que ces matériaux ne sont pas les seules voies d'exposition au BPA (la voie cutanée par exemple en étant une autre)^[73]. Un avis plus complet, publié en novembre 2012, avait ensuite fait le point des données d'exposition alimentaire (90 % - canettes, boîtes de conserve, emballages plastiques, biberons, etc.), non alimentaires (5 % - poussière des maisons, matériel dentaire, tickets de magasin en papier thermique, etc.) et autres (5 % - dispositifs médicaux, etc.). Cet avis mettait également en garde sur les méthodes de cuisson et de réchauffement des aliments directement dans les récipients en plastique ou contenant du BPA. Le monitoring de l'exposition de la population au BPA pouvait se faire via la mesure dans les urines, moyennant certaines précautions détaillées dans l'avis et une attention particulière pour certains groupes plus sensibles^[74].

12.1.2 Union européenne

L'Union européenne a mis en place une « *Stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens* » pour « aborder, d'urgence, le problème des perturbateurs endocriniens nocifs à la santé et à l'environnement »^{[75]. [76]. [77]. [78]}. Cette stratégie prévoit trois types de mesures : à court, moyen et long terme.

À court terme, l'Union européenne veut faire évaluer une liste prioritaire de molécules (« liste prioritaire PE ») fortement suspects d'effets hormonaux, en identifiant les manques de connaissances. L'UE veut utiliser les instruments législatifs existants, dont REACH (Règlement relatif à l'évaluation des risques) et la directive relative à la classification des substances dangereuses, pour établir

des programmes de surveillance qui doivent estimer les doses et durées d'exposition aux substances perturbateurs endocriniens « prioritaires » et en étudier les effets. Il est aussi prévu d'identifier d'éventuels cas particuliers et les groupes vulnérables à certaines substances (par exemple enfants, etc.) si ces substances ne sont pas déjà réglementées, elles devront être inscrites sur la liste des perturbateurs endocriniens prioritaires ; Des réseaux d'échange, d'information et de consultation des acteurs (niveau international, Commission, États membres, industrie, etc.) sont également prévus. L'UE veut une « pleine information » de la population, notamment sur les activités entreprises, les mécanismes, la liste prioritaire PE. L'UE finance diverses études dès les années 2000, y compris interrégionales *via* les crédits Interreg.

En 2000, 553 substances artificielles et 9 hormones de synthèse ou naturelles ont été inscrites dans la « liste prioritaire ». Des actions prioritaires ont été listées pour évaluer le rôle de ces substances, et une conférence a été organisée par la Commission sur les perturbateurs endocriniens (18-20 juin 2001, en Suède). Un appel à propositions de recherche de mai 2001 a bénéficié d'un budget de 20 millions d'euros. Le Livre blanc sur la stratégie pour la future politique dans le domaine des substances chimiques inclut les perturbateurs endocriniens et la future directive sur la sécurité générale des produits devrait permettre de prendre plus facilement des « mesures d'urgence au niveau communautaire ». Une Stratégie communautaire sur le mercure qui est aussi un perturbateur endocrinien a également fait l'objet d'une communication^{[79].[80]}.

À moyen terme, l'Union européenne veut contribuer à identifier et évaluer les perturbateurs endocriniens, développer des produits de substitution et des tests capables d'identifier les PE, notamment *via* le cinquième programme-cadre de recherche et développement et les initiatives privées.

À long terme, l'Union européenne veut adapter/modifier la législation pour prendre en compte les PE, notamment *via* le Règlement (CEE) n° 793/93 concernant l'évaluation des risques et la directive 67/548/CEE concernant la classification des substances dangereuses. Le *bon état écologique* prévu par la Directive cadre sur l'eau doit intégrer les aspects PE.

Le 14 mars 2013, le Parlement européen a adopté (489 voix contre 102) une résolution^[81] proposée par la commission Envi (environnement, santé publique, sécurité alimentaire) « sur la protection de la santé publique contre les perturbateurs endocriniens », appelant notamment la Commission européenne à réduire l'exposition « à court et à long terme » aux PE^{[82].[83]}. La Commission doit avant le 1^{er} juin 2015 modifier la législation européenne pour réduire l'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens, « en particulier pour les groupes les plus vulnérables, tels que les femmes enceintes, les bébés, les enfants et les adolescents ». En janvier 2013, le parlement avait déjà souhaité^[84] que les PE soient reconsidérés,

comme ayant une toxicité sans seuil (alors que le Codex Alimentarius et l'Europe sont habitués à raisonner en doses journalières admissibles (DJA). Le parlement souhaite que le principe de précaution (tel que défini par l'Europe^[85] : « Toute exposition peut entraîner un risque, à moins que le producteur présente des preuves scientifiques de l'existence d'un seuil, en tenant compte d'une sensibilité accrue pendant des périodes critiques du développement, ainsi que des effets » soit mobilisé à propos des PE^[86].

12.1.3 France

Un Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE) sera animé par l'AFSSET à partir de 2009, avec un budget de 2 millions d'euros par an.

En février 2014, un Rapport parlementaire (rapport d'information de la Commission des affaires européennes de l'Assemblée nationale porte sur une « stratégie européenne à mettre en œuvre pour prévenir les risques sanitaires liés aux perturbateurs endocriniens » en abordant aussi notamment les enjeux dans le monde du travail^[18].

12.2 Coût de l'exposition aux perturbateurs endocriniens

Le coût de l'exposition aux perturbateurs endocriniens se chiffre en milliards d'après un rapport rendu public le 18 juin 2014 par l'Alliance pour la santé et l'environnement (Health and Environment Alliance, HEAL)^[87].

Ce coût serait de 5 milliards d'euros pour le système de santé allemand, de 4 milliards d'euros par an pour le français et de 31 milliards d'euros au niveau européen^[87].

Un rapport de 2015 pour le Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism estime à plus de 150 milliards d'euros le coût sanitaire pour l'UE de l'exposition des populations à ces substances, dont environ 45 milliards pour la France. L'estimation haute se situe aux alentours de 270 milliards, soit 2 % du PIB européen. Cependant, de très nombreuses substances (95%) n'ont pas encore été prises en compte, faute de données suffisantes ou pertinentes pour le moment^[88].

13 Position de l'Union européenne

Depuis 1999, l'Europe a une stratégie commune vis-à-vis de ces substances, via la réglementation des produits chimiques et pharmaceutiques essentiellement.

L'Europe a contribué à interdire et retirer de nombreux produits chimiques cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) (pour l'homme et l'animal). Certaines étaient des perturbateurs hormonaux avérés.

La Commission européenne a commandé en 2011 (au

Pr Andreas Kortenkamp) un rapport sur l'état de la science concernant les perturbateurs endocriniens. Ce rapport a été publié^[89] en 2012). Il a été suivi d'un rapport sur les enjeux scientifiques-clé en 2013^[90] et d'un avis scientifique de l'EFSA sur l'évaluation des risques liés aux perturbateurs endocriniens (critères scientifiques d'identification, pertinence des méthodes de tests sanitaires et d'évaluation environnementale disponibles^[91]

Des travaux d'évaluation sont en cours, s'appuyant notamment sur les publications internationales et le *Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment*^[92] et l'ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals)^{[93]. [94]. [95]} devant aboutir à une modification de la réglementation avant 2013^[96]. Le 3ème plan santé environnement (PNSE3 annoncé pour 2014) devrait mieux intégrer ces dimensions que les précédents, en lien avec d'autres plans français tels que le plan santé et travail, le plan nutrition santé, plan cancer, plan obésité, plan national d'action contre la pollution des milieux aquatiques par les micropolluants, plan national sur les résidus médicamenteux dans les eaux, plan Ecophyto, plan national chlordécone, etc).

14 Notes et références

- [1] Traduction littérale de l'anglais : *endocrine disruptor*, à éviter en français
- [2] Professeure de zoologie, experte en santé environnementale et présidente-fondatrice du *Endocrine Disruption Exchange* ou « *TEDx* », basé à Paonia dans le Colorado, (Article bibliographique du réseau Environnement-santé
- [3] (en) Vos JG, Dybing E, Greim HA, Ladefoged O, Lambre C, Tarazona JV... & Vethaak AD. « Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation » *Crit Rev Toxicol*. 2000 ;30(1) :71-133 (résumé). PMID 10680769
- [4] (en) Colborn T. « Environmental estrogens : health implications for humans and wildlife » *Environ Health Perspect*. 1995 ;103(Suppl 7), 135. PMID 8593859
- [5] (en) Commission Européenne, OMS et OCDE et industrie chimique (1996), *The Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife*, Colloque organisé à Weybridge (RU), décembre 1996
- [6] Colborn T, vom Saal FS & Soto AM (1993) *Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans*. Environmental health perspectives, 101(5), 378. ([Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans résumé])
- [7] Kavlock, R. J., Daston, G. P., DeRosa, C., Fenner-Crisp, P., Gray, L. E., Kaattari, S.... & Tilson, H. A. (1996). *Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors : a report of the US EPA-sponsored workshop*. Environmental health perspectives, 104(Suppl 4), 715.
- [8] *The impacts of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments*; The Weybridge+15 (1996–2011); rapport publié le 10 mai 2012, ref:EEA Technical report No 2/2012 (lien de chargement
- [9] John M. Grealley. (2011). *Endocrine Disruptors and the Epigenome*. OECD Review.
- [10] Kortenkamp A, Backhaus T and Faust M (2009, *u/environment/chemicals/pdf/report_Mixture%20toxicity.pdf State of the Art Report on Mixture Toxicity*. Final Report of EU Project Contract 070307/2007/485103/ETU/D.1. 391 pp. (PDF)
- [11] Sénat français (2011) C. Une révolution toxicologique ?, in rapport Opects *Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution* 2011
- [12] Sénat français, *Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution*, rapport de l'opecest ; 12 juillet 2011
- [13] EC (European Commission), (1997), *Proceedings of the European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife*. Weybridge, UK. 58 pp.
- [14] OMS (2002), *Global assessment of the state of the science of endocrine disruptors*, WHO- IPCS/UNEP/ILO–2002 (Lien de téléchargement)
- [15] State of the science Endocrine disrupting chemical s, WHO/UNEP, 2012
- [16] Rapport du PISC de l'OMS (2002)
- [17] *Dictionnaire du vocabulaire normalisé de l'Environnement*, AFNOR
- [18] Commission des affaires européennes de l'Assemblée nationale (2014), *Rapport d'information sur la stratégie européenne en matière de perturbateurs endocriniens*, rapporteur : Jean-Louis Roumegas, 2014-02-25 (Pour la santé au travail, voir page 53 et suivantes)
- [19] Règlement du 18 décembre 2006
- [20] Définitions reprise par l'appel à projet français 2008 (Programme national de recherche « *Perturbateurs endocriniens* » (PNRPE)), page 1
- [21] Bujan L (2013) *Menaces chimiques sur la reproduction masculine* MT/médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie, 15(1), 64-77. résumé
- [22] Wingspread – 20 ans !
- [23] Étude du CIMAR et de l'UAlg : « *Alteracao hormonal nas ameijoas provocada por quimicos nas aguas pode afectar fertilidade humana* » - CienciaHoje (avril 2008), brève reprise par l'ambassade de France (Bulletin ADIT n° 54559)
- [24] (en) Bertilsson S, Widenfalk A. « Photochemical degradation of PAHs in freshwaters and their impact on bacterial growth - influence of water chemistry » *Hydrobiologia* 2002 ;469 :23-32. DOI :10.1023/A :1015579628189

- [25] (en) Maruyama K, Yuan M, Otsuki A. « Seasonal changes in ethylene oxide chain length of poly(oxyethylene)alkylphenyl ether nonionic surfactants in three main rivers in Tokyo » *Environ. Sci. Technol.* 2000 ;34(2) :343-348. DOI :10.1021/es990563e
- [26] (en) Jurgens MD, Holthaus KIE, Jonhson AC, Smith JLL, Hetheridge M, Williams RJ. « The potential for estradiol and ethinylestradiol degradation in English rivers » *Environ. Toxicol. Chem.* 2002 ;21(3) :480-488. PMID 11883412
- [27] (en) Kang J-H, Kondo F. « Effects of bacterial counts and temperature on the biodegradation of biphenol A in river water » *Chemosphere* 2002 ;49() :493-498. PMID 12363322
- [28] National Report On Human Exposure to Environmental Chemicals (CDC, États-Unis)
- [29] Endocrine disruptors and human health--Is there a problem ? An update. PMID 10856020
- [30] Evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children PMID 12837917
- [31] Environment and health : 6. Endocrine disruption and potential human health implications
- [32] How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health ? « Little definite data links human reproductive disorders or cancers with exposure to environmental chemicals... »
- [33] Hypospadias and Endocrine Disruption : Is There a Connection ?
- [34] Neurodevelopment and Endocrine Disruption
- [35] Calif. Lawsuit Targets Baby Bottles With Chemical Additive
- [36] Thomas, K. V., Balaam, J., Hurst, M. R. and Thain, J. E. (2004), *Identification of in vitro estrogen and androgen receptor agonists in North Sea offshore produced water discharges* (étude faite dans les secteurs britannique et norvégien de la mer du Nord) ; *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23 : 1156–1163. doi : 10.1897/03-239 ; en ligne 2009-11-05 (Résumé)
- [37] Statistical modelling suggests that anti-androgens in wastewater treatment works effluents are contributing causes of widespread sexual disruption in fish living in English rivers, Susan Jobling et al., *Environmental Health Perspectives*, en ligne le 7 janvier 2009 (Télécharger l'étude en pdf)
- [38] Routledge, E. J. ; Sheahan, D. ; Desbrow, C. ; Brighty, G. C. ; Waldock, M. ; Sumpter, J. P. Identification of estrogenic chemicals in STW effluent. 2. In vivo responses in trout and roach. *Environ. Sci. Technol.* **1998**, 32, 1559-1565
- [39] Temporal Variability and Predictors of Urinary Bisphenol A Concentrations in Men and Women
- [40] Babies, Bottles, and Bisphenol A : The Story of a Scientist Mother
- [41] Toxic Chemical Leaches from Popular Baby Bottles
- [42] Replace bisphenol A or a child's health ?
- [43] Article Seattlepi/sur les PDE
- [44] « Pourquoi retrouve-t-on les phtalates partout ? », sur www.natura-sciences.com (consulté le 4 avril 2012)
- [45] Jane S Fisher (2004) *Environmental anti-androgens and male reproductive health : focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome*, journal = REPRODUCTION, Vol 127, Chap 3, pages 305 à 315, Voir
- [46] Swan, S.H. et al. 2005. An overview of this paper is given in the same volume : Julia R. Barrett, Phthalates and Baby Boys : Potential Disruption of Human Genital Development, *Environ. Health Perspect.* 2005 Aug ; 113(8) : A542.
- [47] FDA Public Health Notification : PVC Devices Contenant le Plastifiant DEHP
- [48] rFDA Public Health Notification : PVC Devices Containing the Plasticizer DEHP
- [49] K. Tzlolmalos et F. Charsoulis, « Endocrine effects of tobacco smoking », *Clinical Endocrinology*, vol. 61, pp. 664–674, 2004.
- [50] Corrêa, J. D., Jr., M. R. da Silva, A. C. B. da Silva, S. M. A. de Lima, O. Malm & S. Allodi. (2005) *Tissue distribution, subcellular localization and endocrine disruption patterns induced by Cr and Mn in the crab Ucides cordatus*. *Aquat. Toxicol.* 73 :139–154
- [51] Spomenka Telisman, Petar Cvitkovic, Jasna Jurasovic, Alica Pizent, Mirjana Gavella et Boris Rocic (2000), *Semen Quality and Reproductive Endocrine Function in Relation to Biomarkers of Lead, Cadmium, Zinc, and Copper in Men* *Environmental Health Perspectives* ; Volume 108, Number 1 January 2000
- [52] L. Zhanga and M.H. Wong, a. « Environmental mercury contamination in China : Sources and impacts », Croucher Institute for Environmental Science and Department of Biology, Hong Kong Baptist University, Hong Kong, PR China, reçu le 23 mars 2006 ; mis en ligne par *Environment International*, Volume 33, Issue 1, January 2007, Pages 108 à 121 le 17 août 2006.
- [53] VOir l'expertise collective de l'Institut de la santé et de la recherche médicale (INSERM) : « Reproduction et environnement » (2011).
- [54] Programme Endocrine disruption in the marine environment] (EDMAR), entamé en 1998, développé sur les 14 plus grands estuaires du Royaume-Uni
- [55] Art. du 11 avril dans USA Today, cité par le Journal de l'Environnement
- [56] The Spring 2011 edition of On The Issues Magazine – « The Ecology of Women » – examines how environmental health affects women's lives, particularly the toxins and chemicals that enter our bodies from... 2011-03-16

- [57] Main KM, Skakkebaek NE, Virtanen HE and Toppari J, 2010. *Genital anomalies in boys and the environment*. Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism, 24, 279 - 289
- [58] « Que sont les perturbateurs endocriniens », sur www.natura-sciences.com (consulté le 4 avril 2012)
- [59] Étude *in situ* de la réponse d'une batterie de biomarqueurs chez l'épinoche à 3 épines / Biosurveillance)
- [60] OECD test guidelines programme – Draft guidance document on the assessment of chemicals for endocrine disruption – ENV/JM/TG
- [61] [State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals] ou résumé par le PNUE et par l'OMS
- [62] Le communiqué du PNUE sur le rapport ONU-OMS de 2013 cite ainsi le Professeur Åke Bergman (Université de Stockholm), rédacteur en chef du rapport : « *La recherche, qui a fait d'immenses progrès ces dix dernières années, a montré que les perturbations endocriniennes pouvaient être beaucoup plus étendues et beaucoup plus complexes qu'on ne le pensait* ».
- [63] [<http://www.unep.org/PNUE/>], *Un rapport historique du PNUE et de l'OMS étudie les effets pour l'homme de l'exposition aux perturbateurs endocriniens chimiques*; OMS, communiqué 2013-02-19
- [64] Murk *et al.*, *Environ. Toxicol. Chem.* (2002).
- [65] Vermeirseen, E. L. M. ; Burki, R. ; Joris, C. ; Peter, A. ; Segner, H. ; Suter, M. J.-F. ; Burkhardt-Holm, P. Characterization of the estrogenicity of Swiss midland rivers using a recombinant yeast bioassay and plasma vitellogenin concentrations in feral male brown trout. *Environ. Toxicol. Chem.* **2005**, 24, 226-2233.
- [66] Vethaak, A. D. ; Rijs, G. B. J. ; Schrap, S. M. ; Ruiters, H. ; Gerritsen, A. ; Lahar, J. *Estrgens and xeno-oestrogens in the aquatic Environment of The Netherlands : occurrence, Potency and Biological Effects* ; RIZA/RIKZ : Lelystad/Den Haag. Netherland 2002.
- [67] 1 Characterization of Environmental Estrogens in River Water Using a Three Pronged Approach : Active and Passive Water Sampling and the Analysis of Accumulated Estrogens in the Bile of Caged Fish Étienne L. M. Vermeirseen, Oliver Körner, René Schönenberger, Marc J.-F. Suter, and Patricia Burkhardt-Holm. *Environ. Sci. Technol.*, **2005**, 39, (21), p. 8191–8198.
- [68] OCDE (2012), 1 *Information on OECD Work Related to Endocrine Disrupters*
- [69] C. Chevrier, L'étude PÉLAGIE (*Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance*)
- [70] Rapport du groupe de travail ; « *Propositions pour une Stratégie nationale sur les Perturbateurs endocriniens* », PDF, 57 pages, 2013
- [71] Gouvernement français, site des consultations publiques
- [72] « Perturbateurs endocriniens : Effets à faible dose, relation dose-effet non monotone et périodes critiques de sensibilité », *AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8915*, Conseil Supérieur de la Santé, juillet 2013 (consulté le 17 juillet 2014).
- [73] « Bisphénol A », *AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8697*, Conseil Supérieur de la Santé, novembre 2010 (consulté le 17 juillet 2014).
- [74] « Bisphenol A – dietary and non-dietary routes of exposure », *AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8732*, Conseil Supérieur de la Santé, novembre 2012 (consulté le 17 juillet 2014).
- [75] Stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens
- [76] Communication de la Commission au Conseil et au Parlement européen, du 17 décembre 1999, sur une stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens [COM(1999) 706 final - Non publié au Journal officiel]
- [77] Communication de la Commission au Conseil et au Parlement européen, du 14 juin 2001, sur la mise en œuvre de la stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens [COM(2001) 262 final - Non publié à ce jour]
- [78] La 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
- [79] Stratégie communautaire sur le mercure
- [80] Communication de la Commission, du 28 janvier 2005, « *Stratégie communautaire sur le mercure* » (COM(2005) 20 - Journal officiel C 52 du 2 mars 2005)
- [81] Parlement européen (2013), *Résolution du Parlement européen du 14 mars 2013 sur la protection de la santé publique contre les perturbateurs endocriniens (2012/2066(INI))*, adoptée jeudi 14 mars 2013 - Strasbourg
- [82] Commission européenne, Site consacré à l'UE et aux perturbateurs endocriniens, avec vidéo des débats, consulté 2013-03-25
- [83] Journal de l'environnement (2013), *Perturbateurs endocriniens : une résolution européenne en mars*, 2013-01-30,
- [84] Journal de l'environnement, *Perturbateurs endocriniens : une résolution européenne en mars* ; 2013-01-30
- [85] Eur-Lex (2000), Communication de la Commission sur le recours au principe de précaution /* COM/2000/0001 final */ , ref : 52000DC0001
- [86] Parlement européen (2013), *Les députés veulent mieux protéger nos hormones contre les produits chimiques Consommateurs / Santé publique* ; 13-03-2013
- [87] Stéphane Foucart, « Le coût de l'exposition aux perturbateurs endocriniens se chiffre en milliards », *Le Monde*, 20 juin 2014 (lire en ligne).

- [88] <http://www.lemonde.fr/medecine/article/2015/03/05/les-perturbateurs-endocriniens-coutent-plus-de-150-milliards-Euro-appele-a-reduire> 4588381_1650718.html
- [89] Andreas KORTENKAMP, Olwenn MARTIN, Michael FAUST, Richard EVANS, Rebecca McKINLAY, Frances ORTON, Erika ROSIVATZ, « *A study on the state of the art of the assessment of endocrine disruptors* », Rapport final (Project Contract Number 070307/2009/550687/SER/D3), février 2012
- [90] JRC (2013), *Key scientific issues relevant to the identification and characterisation of endocrine disrupting substances, Report of the Endocrine disruptors; Expert Advisory Group*, Sharon Munn, Marina Goumenou, JRC 24 (http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/food-cons-prod/endocrine_disruptors/jrc-report-scientific-issues-identification-endocrine-disrupting-substances résumé])
- [91] Comité scientifique de l'EFSA (2013), <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/doc/3132.pdf> *Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors : Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment*, EFSA Journal 2013;11(3) : 3132 (résumé), PDF, 84 pages
- [92] COT (Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment) (2010) *Regulatory definition of endocrine disrupter (Document de travail, préparatoire aux discussion)*. COT TOX/2010/15
- [93] ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) 2009a. *Guidance on identifying endocrine disrupting effects*. ECETOC Technical Report No. 106, Brussels, Belgium, ISSN-0773-8072-106
- [94] ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2009b). Workshop : *Guidance on identifying endocrine disrupting effects*, 29–30 June 2009, Barcelona. ECETOC Workshop Report No. 16, Brussels, Belgium, October 2009
- [95] ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2009c). *Addendum to ECETOC Workshop Report No. 16*. Brussels, Belgium, 22 December 2009. (voir www.ecetoc.org)
- [96] rapport d'information au nom de la mission commune d'information sur les pesticides et leur impact sur la santé et l'environnement, 2012 (voir p 46)
- et pathologies cardiovasculaires, de la thyroïde et l'obésité. Elle a appelé à réduire l'exposition de la population à ces molécules, au nom du principe de précaution. Elle a publié une « déclaration scientifique » dans la revue *Endocrine Reviews* (référence ci-dessous).
- (fr) ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) (France) (2010) *Comments further to BAuA document on human health criteria for endocrine disruption (ED) according to Art. 57 (f) of the REACH regulation*. Maisons-Alfort, dated 10/01/2011 (unpublished communication)
 - (en) Bars R, Broeckaert F, Fegert I, Gross M, Hallmark N, Kedwards T, Lewis D, O'Hagan S, Panter GH, Weltje L, Weyers A, Wheeler JR, Galay-Burgos M (2011a) *Science based guidance for the assessment of endocrine disrupting properties of chemicals*. *Regul Toxicol Pharmacol* 59, 37–46
 - (en) Bars R, Broeckaert F, Fegert I, Gross M, Hallmark N, Kedwards T, Lewis D, O'Hagan S, Panter GH, Weltje L, Weyers A, Wheeler JR, Galay-Burgos M (2011b) *Corrigendum to "Science based guidance for the assessment of endocrine disrupting properties of chemicals"*; *Regul Toxicol Pharmacol* 59 (2011), 37–46]. *Regul Toxicol Pharmacol* 60 (2011), 411-12
 - (en) CHEM Trust (2011), *CHEM Trust's contribution to the ongoing debate on criteria for EDCs. Paper developed with input from the WWF European Policy Office*. Dated September 2011.
 - (en) CHEM Trust, *Cancer Prevention & Education Society, WECF, Health Care Without Harm, Pesticide Action Network Europe, EEB, ChemSec, Health & Environment, Alliance, Global 2000, Bund, BEUC and istas* (2011) *Environment and health NGOs', consumer organisations & trade union's position paper*, April 2011. Requirements for the proper regulation of chemicals with endocrine disrupting properties.
 - (en) CHEM Trust, WWF (2010) *Protecting future generations by reducing exposure to endocrine disruptors*. CHEM Trust and WWF-EPO proposals for the regulation of chemicals with endocrine disrupting properties under REACH (EC 1907/2006) and under the Plant Protection Products Regulation (EC No 1107/2009). A joint discussion paper by CHEM Trust and WWF European Policy Office dated December 2010 (updating an initial WWF discussion paper of 2002)
 - (en) Colborn, D^r Theo; Dumanoski, Dianne; Meyers, John Peter (1997) *Our Stolen Future : How We Are Threatening Our Fertility*, Intelligence and Survival. Plume. ISBN 0-452-27414-1.

15 Voir aussi

15.1 Bibliographie

Lors de son colloque annuel (10 juin 2009), la société internationale d'endocrinologie a réalerté sur la question des perturbateurs endocriniens et de leurs effets sur la reproduction, mais aussi les cancers du sein et de la prostate,

- (en) Evanthia Diamanti-Kandarakis, Jean-Pierre Bourguignon, Linda C. Giudice, Russ Hauser, Gail S. Prins, Ana M. Soto, R. Thomas Zoeller, et Andrea C. Gore, « Endocrine-Disrupting Chemicals : An Endocrine Society Scientific Statement », *Endocrine Reviews*, juin 2009, vol. 30-4, pages 293–342. Résumé (aussi en anglais)
- (fr) « Perturbateurs endocriniens, œstrogènes et fonction intestinale », *INRA magazine*, n° 10, octobre 2009.
- Richard M. Sharpe, D. Stewart Irvine, « How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health ? », *British Medical Journal*, vol. 328, p. 447–451, 2004.
- (fr) ANSES, *Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine Ressources en eaux brutes et eaux traitées*, rapport de l'ANSES
- (fr) OPECST, Rapport « *Les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution* » ; juillet 2011 (notice et rapport (HTML)).
- L. Multigner, P. Kadhel (2008) : *Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité*. Archives des maladies professionnelles et de l'environnement

15.2 Articles connexes

Gonades

- Gamète, gamétogénèse
- Ovaire, ovules,
- Ovogenèse
- Spermatogonie
- Cellules de Leydig
- Cellules de Sertoli
- spermatogénèse, spermiogénèse
- Spermatozoïde
- Sperme,
- Spermogramme, spermocytogramme
- Compétition spermatique

Système hormonal

- Système endocrinien
- Hormone,

- Testostérone,
- Gonadostimuline
- Hypophyse
- Glande surrénale
- Hormone Lutéinisante ou *LH* (contrôle la sécrétion pulsatile de testostérone),
- Hormone folliculo-stimulante ou *FSH*
- Fécondation assistée

Malformations, anomalies

- Diphallia
- Hypospadias
- Micropénis
- Distance ano-génitale (indice chez le garçon d'exposition prénatale à des hormones féminisantes)
- Délétion de la spermatogénèse
- Tératospermie
- Azoospermie
- Asthénospermie
- Oligoasthénotératospermie ou oligospermie
- Nécospermie
- Cryptozoospermie
- Syndrome d'insensibilité aux androgènes
- Imposex

Cancers

- Cancer du testicule
- Cancer de la prostate
- Cancer du sein
- Cancer de l'ovaire
- Cancer de l'utérus

Médecine, recherche

- Santé reproductive, santé-environnement
- Environnement
- Toxicologie, écotoxicologie
- Reprotoxicité

- Fertilité,
- Reproduction (biologie), procréation
- Fécondation in vitro
- Clonage
- CECOS, donneur de sperme, banque du sperme

Divers

- Theo Colborn
- Directive Reach
- Liquide amniotique
- Placenta

15.3 Liens externes

- (en) Évaluation mondiale des connaissances scientifiques sur les perturbateurs endocriniens (2002, Programme International sur la Sécurité Chimique de l'OMS)
- Consensus scientifique sur les perturbateurs endocriniens - un résumé pour non-spécialistes du rapport de l'OMS par GreenFacts
- Les perturbateurs endocriniens et leurs impacts sur les milieux aquatiques (Rencontres scientifiques de l'eau, jeudi 23 novembre 2006, Agence de l'eau Artois-Picardie).
- Perturbateurs endocriniens dans les milieux aquatiques (P Vasseur, Rencontres scientifiques de l'Agence de l'Eau Artois-Picardie, 23 novembre 2006, Villeneuve-d'Ascq)
- Colloque « *Perturbateurs endocriniens et qualité des milieux aquatiques* », 23 octobre 2007.
- Comment limiter les perturbateurs endocriniens ? Natura-sciences (fr)
- Exposé de C Minier : *Contamination et effets des xéno-œstrogènes dans le compartiment aquatique en Manche orientale* (Rencontres scientifiques de l'Agence de l'Eau Artois-Picardie, 23 novembre 2006, Villeneuve-d'Ascq)
- Perturbateurs endocriniens et santé humaine (Luc Multigner (INSERM), Rencontres scientifiques de l'Agence de l'Eau Artois-Picardie, 23 novembre 2006, Villeneuve-d'Ascq, France)
- Résumé des conditions d'analyses (par GC/MS)
- Site du PNRPE (Programme National de Recherche sur les Perturbateurs endocriniens)
- Appel à Propositions de Recherche 2008 (Programme National de Recherche « Perturbateurs endocriniens » (PNRPE))
- (en) Endocrine disruption in the marine environment (Programme anglais EDMAR, initié en 1998, qui a étudié 14 estuaires et éprouvé de nouvelles méthodes de détection des perturbateurs endocriniens)]
- Hormones dans l'eau : Quels effets sur l'homme et les animaux ? - Département fédéral de l'environnement, des transports, de l'énergie et de la communication (DETEC), Suisse
- Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement sur le site de l'Institut de veille sanitaire (InVS) :
 - Tome 1 - Présentation générale de l'étude - Métaux et métalloïdes (14 mars 2011)
 - Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) / Pesticides (29 avril 2013)
- Le point sur les perturbateurs endocriniens. Document INRS
-  Portail de la biochimie
-  Portail de la médecine

16 Sources, contributeurs et licences du texte et de l'image

16.1 Texte

- **Perturbateur endocrinien** *Source* : http://fr.wikipedia.org/wiki/Perturbateur_endocrinien?oldid=114869535 *Contributeurs* : Kku, Kelson, Cdang, Koyuki, Spooky, Tieum, HB, Phe-bot, Airelle~frwiki, Ollamh, Pcorpet, Leag, Erasmus, Bob08, Piku, Pmx, Poulos, Sherbrooke, Bbulot, Stéphane33, Stanlekub, Romanc19s, David Berardan, Yelkrokoyade, Gzen92, RobotQuistnix, YurikBot, Oxam Hartog, Jerome66, Neosis, Litlok, CHEFALAIN, PaulHuxe, Ludovic89, Julianedm, XianJ, Jrcourtois, Pautard, Pld, Lamiot, GaMip, Rhadamante, StephanieM~frwiki, Sebk, Nono64, Dfeldmann, CommonsDelinker, Erabot, Eiffele, VonTasha, Pasegura, Salebot, Pamputt, Speculos, VolkovBot, Toniopegre, Pierre-Alain Gouanvic, Ptbotgourou, Alter005, SieBot, Louperibot, Alecs.bot, Vlaam, Dhatier, Mathieuw, Hercule, PipepBot, PixelBot, Égoïté, Alexbot, Mro, HerculeBot, WikiCleanerBot, ZetudBot, Ggal, Samsosamy, Herr Satz, Luckas-bot, Daddybinro, GrouchoBot, Archimèa, Mélanie Huguet, Ctruongngoc, Penjo, ArthurBot, MerlLinkBot, BWV 232, Peitho, Vylsain, Coyote du 57, Lomita, The Titou, Visite fortuitement prolongée, EmausBot, Salsero35, Ediacara, Dheililyx, OrlodrimBot, BonifaceFR, P141592653, Dimdle, INRS France, Addbot, Napolitiin, BerAnth, ScoopBot, Hanne for wiki, Lilhoot et Anonyme : 40

16.2 Images

- **Fichier:Appel_prague_2005_nruaux.png** *Source* : http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6c/Appel_prague_2005_nruaux.png *Licence* : CC BY-SA 4.0 *Contributeurs* : Travail personnel *Artiste d'origine* : Nathalie Ruaux
- **Fichier:Hemoglobine.jpg** *Source* : <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/19/Hemoglobine.jpg> *Licence* : CC-BY-SA-3.0 *Contributeurs* : ? *Artiste d'origine* : ?
- **Fichier:Mars_symbol.svg** *Source* : http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b7/Mars_symbol.svg *Licence* : Public domain *Contributeurs* : Travail personnel *Artiste d'origine* : Cette image vectorielle a été créée avec Inkscape par Lexicon, puis modifiée à la main par sarang.
- **Fichier:NonylphenolEstradiol.png** *Source* : <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a2/NonylphenolEstradiol.png> *Licence* : Public domain *Contributeurs* : Travail personnel *Artiste d'origine* : Smokefoot
- **Fichier:Star_of_life2.svg** *Source* : http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5b/Star_of_life2.svg *Licence* : Public domain *Contributeurs* : Travail personnel *Artiste d'origine* : Verdy p
- **Fichier:Venus_symbol.svg** *Source* : http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/66/Venus_symbol.svg *Licence* : Public domain *Contributeurs* : Travail personnel Unicode U+2640 (♀). *Artiste d'origine* : Kyle the hacker

16.3 Licence du contenu

- Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0