

Perturbateurs endocriniens : l'état de la science et l'enjeu des négociations européennes

Florentin Pineaud

Chargé de mission à La Fabrique Ecologique

Les perturbateurs endocriniens sont au centre de l'actualité politique française. Quels sont ces produits ? Sait-on les définir ? Les conclusions à tirer d'avancées scientifiques réelles mais encore récentes et lacunaires divisent la Commission européenne et des Etats-membres. En quoi les perturbateurs endocriniens sont-ils dangereux ? Où en est la négociation européenne et quelles sont les prochaines étapes ? Le présent Décryptage s'efforce de faire le point sur un sujet complexe, mais d'une importance majeure pour notre santé.

En 1991, lors de la conférence de Wingspread, Théo Colborn, zoologiste, évoque pour la première fois les perturbateurs endocriniens. Cependant il faut attendre 2002 pour trouver une définition qui fasse consensus au niveau international. Elle est établie par l'OMS : un perturbateur endocrinien est « une substance ou un mélange exogènes altérant une ou plusieurs fonctions du système endocrinien et provoquant de ce fait des effets néfastes sur la santé de l'organisme intact ou sur celle de sa descendance ».

Le système endocrinien de l'humain est une sorte d'« orchestre philharmonique »¹ du corps humain. Il englobe des organes, tels que la thyroïde, les ovaires, les testicules ou l'hypophyse, qui libèrent des substances chimiques agissant à distance sur d'autres organes ayant des fonctions spécifiques, telles que la croissance, le développement sexuel, la reproduction ou le métabolisme².

La question des perturbateurs endocriniens et de leurs dangers sur le plan sanitaire revient régulièrement dans l'actualité³. Elle a notamment été un des sujets de la campagne présidentielle. Elle fait l'objet depuis plusieurs années d'une négociation au niveau européen pour définir ces différentes catégories de substances. Par le biais des règlements que la Commission soumet ensuite au Parlement européen et au Conseil, c'est véritablement au niveau européen que cela se joue, bien que la France puisse avoir une marge de manœuvre. Un vote des différents Etats européens est intervenu le 4 juillet 2017 approuvant les propositions de la Commission européenne, mais le dispositif prévu est fortement contesté. L'approche de la Commission européenne basée sur le danger, caractérisant un perturbateur endocrinien par ses effets néfastes, son mode d'action endocrinien et la corrélation entre les deux, a fait débat. Pourquoi délimiter des critères scientifiques pour définir les perturbateurs endocriniens, substances que l'OMS qualifiait en 2013 de menace mondiale⁴, a posé problème ?

¹ M. Jobert & F. Veillerette, *Perturbateurs endocriniens, La menace invisible*, Buchet-Chastel, 2015.

² <https://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/les-perturbateurs-endocriniens>

³ Voir à ce sujet l'enquête de Générations futures, « Exposition aux perturbateurs endocriniens : 7 personnalités du monde de l'écologie font analyser leurs cheveux » <https://www.generations-futures.fr/actualites/perturbateurs-endocriniens-personnalites/>

⁴ <http://www.europarl.europa.eu/news/fr/press-room/20160603IPR30202/perturbateurs-endocriniens-les-deputes-condamnent-l-inaction-de-la-commission>

Des dangers avérés, des modes d'action à mieux identifier

La perturbation endocrinienne concerne l'action de molécules chimiques, présentes dans notre environnement⁵ (dans les plastiques, les cosmétiques, les pesticides notamment) qui bloquent l'action d'hormones sur leurs récepteurs, ou qui induisent des réponses au mauvais moment lorsqu'elles se lient aux récepteurs hormonaux. La perturbation endocrinienne favorise l'apparition de cancers hormono-dépendants⁶, comme ceux du sein ou de la prostate, et de cas de diabète de type 2, d'obésité ou d'autisme, chez les personnes directement concernées comme parfois chez leur descendance⁷⁸.

Plusieurs études scientifiques ont mis en évidence les dangers des perturbateurs endocriniens, que ce soit chez l'animal ou l'humain. Le PCB⁹ induit par exemple *in utero* des problèmes de fertilité chez les filles, et un risque de développer un cancer du sein précocement avant 50 ans¹⁰. Il y a aussi le distilbène, qui a pour conséquences des malformations génitales chez les garçons¹¹ et des risques d'infertilité. Une autre étude du professeur Munoz de Toro¹² a montré chez des rats que l'exposition au Bisphénol A induisait une transformation précancéreuse des cellules mammaires plus importante à faible dose qu'à forte dose. Il existe ainsi des « bases solides »¹³ pour faire émerger un consensus au sein du monde scientifique. A l'échelle européenne, un document de consensus signé le 24 octobre 2013 en présence de la conseillère scientifique principale du président de la Commission européenne, Anne Glover¹⁴, reconnaît que les perturbateurs endocriniens constituent bien une classe de produits chimiques toxiques à part. Les preuves scientifiques s'accumulent, ainsi que le nombre de maladies causées par ces substances dans le monde¹⁵. Le coût annuel de l'exposition aux perturbateurs endocriniens est évalué à 157 Mds€ en Europe, soit 1,23 % du PIB de l'UE¹⁶.

⁵ « Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques qui sont omniprésentes dans les objets de consommation courante et dans l'environnement [...]. On les trouve partout, dans les plastiques, les cosmétiques, les pesticides. Ils se dispersent aussi dans l'atmosphère, on les retrouve dans la pluie, dans la poussière, dans le cordon ombilical des femmes enceintes ». Article de Télérama du 30/11/2016 de Stéphane Horel, « Avec les perturbateurs endocriniens, nous sommes pris au piège d'une soupe chimique » : <http://www.telerama.fr/monde/stephane-horel-avec-les-perturbateurs-endocriniens-nous-sommes-pris-au-piege-d-une-soupe-chimique,150856.php>

⁶ En France, entre 1980 et 2012, le nombre de cancers est passé de 170.000 à 355.000, dont la plupart sont hormono-dépendants. Soit une augmentation de 110%.

⁷ A propos de l'aspect transgénérationnel, voir l'étude « DDT exposure in utero and breast cancer » sur les conséquences du DDT (pesticide interdit dans les années 70 aux Etats-Unis) a posteriori : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26079774>

⁸ Se référer également aux effets sur 1,2,3... générations du DES, le distilbène en France, une hormone de synthèse qui mime les hormones féminines, les oestrogènes. Cf. M. Jobert & F. Veillerette, *Perturbateurs endocriniens, La menace invisible*, 2015.

⁹ Produit utilisé comme isolant électrique, interdit en France depuis 1987.

¹⁰ D'après l'analyse critique du rapport SPF sur les résultats de l'enquête ELFE : <http://www.reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2017/03/Commentaire-RES-SPF-31032017.pdf>

¹¹ « Dans un article publié en avril 2011, le Pr Charles Sultan et Nicolas Kalfa du CHRU Montpellier, ont montré que les petits-enfants, c'est-à-dire la 3e génération des femmes distilbène, ont 40 à 50 fois plus de chance de souffrir d'hypospadias. Soit une incidence de 0,2 % à 8,2 % pour les petits-enfants des « femmes Distilbène », cf. http://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-765_mono.html

¹² Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, et al. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology* 2005;146(9):4138-47.

¹³ A propos d'une nouvelle étude qui parût en juin 2017, André Cicoella estimait que « La base scientifique [...] est solide. Grâce à des études faites sur des rats et des souris, on sait maintenant depuis plusieurs années que les perturbateurs endocriniens ont des effets réels : malformations des organes génitaux, anomalies du comportement sexuel, cancers... Il faut des décennies pour faire ces études chez l'humain, mais on a la certitude que ce qui est observé chez la souris et le rat est transposable chez l'homme ». En savoir plus sur http://www.lemonde.fr/planete/article/2017/06/14/perturbateurs-endocriniens-le-probleme-est-la-dose-interne-auquel-l-homme-est-sujet_5144100_3244.html#jPa5Eu5oIUJDa4k.99

¹⁴ Voir à ce propos les pages 128-133 de l'Annexe du rapport de Jean-Louis Roumégas sur la stratégie européenne sur les perturbateurs endocriniens.

¹⁵ Selon la principale société savante dévolue à l'endocrinologie Endocrine Society. Selon la même étude près de 100 % des gens ont des niveaux détectables de perturbateurs endocriniens dans leur organisme : <file:///C:/Users/Stagiaire/Downloads/Introduction%20to%20Endocrine%20Disrupting%20Chemicals.pdf>

¹⁶ Une étude publiée dans le *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* de l'Endocrine society en 2015 montre que l'exposition des populations européennes à des perturbateurs endocriniens est la cause de nombreuses pathologies qui

Néanmoins, malgré ce constat partagé, des incertitudes demeurent. Bien que l'on admette pour certains perturbateurs endocriniens le lien de causalité entre une substance et la perturbation du système endocrinien¹⁷, le principal problème est l'identification du mode d'action faisant le lien entre l'effet du perturbateur endocrinien et l'effet négatif. Contrairement aux substances toxiques classiques où seulement la dose fait le poison, le mode d'action du perturbateur endocrinien est difficile à identifier. L'effet cocktail¹⁸ lié à la présence de plusieurs substances, le temps de latence entre la perturbation endocrinienne et les conséquences sur l'organisme, ainsi que les effets plus ou moins marqués selon les individus¹⁹ sèment le doute. Les endocrinologues, contrairement aux toxicologues, pensent que les perturbateurs endocriniens n'agissent pas comme les autres produits toxiques. Ils estiment qu'il n'y a pas de seuil comme pour toute substance toxique, mais que le perturbateur endocrinien peut avoir un effet néfaste même à très faible dose²⁰.

Sur la question des seuils, le consensus signé en octobre 2013 reconnaît l'incertitude sur leur existence, « compte tenu des lacunes en matière de recherches expérimentales et de connaissances de la biologie des perturbateurs endocriniens ». Face aux spécificités de ces substances, davantage de tests sensibles doivent donc être développés pour identifier les perturbateurs endocriniens. La recherche doit se poursuivre, tout en suivant un calendrier rigoureux de mise en œuvre.

Les limites de l'approche européenne actuelle

Les perturbateurs endocriniens sont omniprésents dans nos produits du quotidien, que ce soit dans les produits phytosanitaires, les médicaments ou les cosmétiques. La Commission européenne avait la possibilité de créer une réglementation transversale pour l'ensemble de ces produits. Celle-ci aurait répondu à l'exigence du 7^{ème} programme d'action pour l'environnement de définir les perturbateurs endocriniens dans toutes les législations de l'Union. Cette voie était considérée par certains, « comme la plus exigeante mais aussi la plus efficace »²¹.

Mais en choisissant de délimiter des critères scientifiques pour les perturbateurs endocriniens dans le règlement encadrant les produits phytopharmaceutiques puis dans celui encadrant les biocides, la Commission européenne a préféré adopter une approche sectorielle. Cette approche a l'inconvénient de ne pas s'intéresser en même temps à toutes les réglementations concernées. Tel est le cas pour l'instant avec les règlements encadrant les cosmétiques, les contenants alimentaires plastiques, l'eau, ou les produits de consommation courante hors alimentation (solvants, peintures, produits d'entretien, textiles, etc).

Adopter l'approche sectorielle aux dépens de l'approche transversale n'a pas empêché un retard important de la Commission européenne de légiférer. Dans le cadre de deux règlements (CE n°1107/2009 pour les produits phytosanitaires et CE n°528/2012 pour les biocides), elle a reçu deux mandats pour définir au plus

représentent un coût pour la société estimé entre 150 et 260 milliards d'Euros par an (soit entre 1.2% et 2% du PIB), cf. <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-4324>

¹⁷ Des avancées existent, comme l'interdiction récente du Bisphénol A par l'ECHA, l'Agence européenne des produits chimiques : <http://tempsreel.nouvelobs.com/planete/20170616.OBS0839/l-europe-reconnait-le-danger-d-un-perturbateur-endocrinien-une-premiere.html>

¹⁸ Voir à ce sujet le rapport du sénateur Gilbert Barbier « Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution », fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, sorti en juillet 2011, cf. <https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-7651.pdf>

¹⁹ On reconnaît que certaines catégories de la population seraient plus enclines à la perturbation endocrinienne : les femmes enceintes, les fœtus et les jeunes enfants notamment.

²⁰ « Pour les endocrinologues, ces caractéristiques doivent inciter les autorités publiques à adopter une approche différente de celle retenue pour les autres produits toxiques, pour lesquels on détermine une dose maximale sans effet toxique observable », cf. <https://www.senat.fr/rap/r16-293/r16-293.html>

²¹ <http://www2.assemblee-nationale.fr/content/download/45370/434944/version/1/file/Communication+perturbateurs+endocriniens.pdf>

tard le 14 décembre 2013, ce qu'elle entend par perturbateur endocrinien²². Ce délai expiré, plusieurs pays européens²³ ont déposé une action en carence contre la Commission européenne le 4 juillet 2014, ce qui aboutit à la condamnation de cette même institution le 16 décembre 2015 par le Tribunal de l'Union européenne.

Dès lors, le 15 juin 2016, la Commission a présenté deux propositions d'actes, en suggérant 4 options de définition possibles, suite à une étude d'impact. Après consultation, elle a décidé de recourir à la définition de l'OMS pour authentifier les perturbateurs endocriniens (soit l'option 2), mais avec des critères scientifiques beaucoup plus restrictifs.

La proposition approuvée de la Commission européenne

Le Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale, qui a en son sein des représentants des Etats-membres, est chargé d'adopter les critères de définition dans le cadre de la réglementation des produits phytopharmaceutiques. Pour pouvoir soumettre un texte au Parlement européen et au Conseil européen, la Commission doit d'abord présenter un texte de compromis à ce comité d'experts, suivant la procédure de comitologie que l'acte d'exécution, prévu dans le règlement encadrant les produits phytopharmaceutiques, prévoit. Ce comité a pour fonction de l'adopter, ou de le rejeter.

Depuis 2016, il y a eu 9 rencontres au cours desquelles la Commission a tenté de soumettre à ce comité une proposition de définition. Plusieurs Etats s'y sont régulièrement opposés, dont la France. Cette minorité de refus n'a été levée qu'avec le changement français de position le 4 juillet 2017, passant du refus à une acceptation des propositions de la Commission.

La proposition finalement adoptée a le mérite d'exister sur un sujet totalement nouveau, et donc de permettre un travail d'expertise et de réglementation. Elle comporte en outre certaines avancées par rapport au projet initial, comme la réévaluation de substances supplémentaires. Elle préconise une stratégie européenne permettant de prendre en compte toutes les voies d'exposition aux perturbateurs endocriniens. Celle-ci existe en réalité déjà, mais n'a pas été mise en œuvre par l'actuelle Commission. Elle prévoit enfin l'investissement de 50 millions d'euros dans la recherche.

Elle présente cependant deux inconvénients principaux persistants. Au regard des avancées de la science, la Commission européenne a décidé de ne retenir que les perturbateurs endocriniens « avérés » et « présumés »²⁴, excluant donc les « suspectés ». Cette classification progressive, à la manière de la classification des substances cancérigènes, que certaines associations proposaient, n'a pas été retenue. Le champ de restriction est donc restrictif, car la plausibilité biologique de la preuve sur l'individu doit être prouvée. Le niveau de preuves est beaucoup plus important que pour d'autres substances, telles que les cancérigènes, les mutagènes ou les reprotoxiques. La complexité du mode d'action du perturbateur endocrinien n'est pas prise en compte, bien que le danger provienne plus de la durée d'exposition et des caractéristiques des personnes que de la dose reçue. Très peu de substances seraient identifiées, alors que dans le même temps les protocoles de tests ne sont pas entièrement standardisés²⁵. Le risque est donc que les résultats de certaines études déjà menées soient écartés et qu'une majorité de substances dangereuses échappe au classement.

Des dérogations ont en outre été maintenues pour certains produits phytopharmaceutiques, à la demande notamment de l'Allemagne. Alors que cette réglementation s'adresse d'abord aux êtres humains et à la

²² A travers un acte d'exécution (qui a pour fonction la mise en œuvre effective de la législation, cf. art 291 TFUE) pour les produits phytopharmaceutiques, et un acte délégué (qui a pour fonction de modifier certains aspects des lois européennes, cf. art.290 TFUE) pour les biocides.

²³ La Suède, accompagnée de la France, des Pays-Bas, de la Finlande et du Danemark

²⁴ Voir à ce sujet : http://www.liberation.fr/planete/2017/07/04/une-definition-qui-perturbe-les-ong_1581597

²⁵ D'après la Communication de la Commission des Affaires européennes du 5 juillet 2016, <http://www2.assemblee-nationale.fr/content/download/45370/434944/version/1/file/Communication+perturbateurs+endocriniens.pdf>

faune, cette disposition permet des dérogations pour des pesticides, dont le mode d'action équivaut à un perturbateur endocrinien, et dont les destinataires sont des espèces d'invertébrés non ciblés. Cette dérogation pourrait concerner plus de 8.700 tonnes de produits phytopharmaceutiques par an en France, selon Générations futures²⁶.

Et maintenant ?

Le règlement correspondant aux critères adoptés par le Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale doit ensuite être soumis d'une part Parlement européen, de l'autre au Conseil européen représentant les différents Etats de l'Union européenne. Le Parlement européen a quatre mois pour, éventuellement, adopter à la majorité absolue une résolution qui s'y opposerait. Dans la continuité de la procédure législative, il est donc très utile que la mobilisation de la société civile et des parlementaires permette de revoir et d'améliorer ce texte. La définition acceptée dans le cadre de la réglementation des produits phytopharmaceutiques devrait servir de base à la régulation d'autres secteurs industriels.

Celle-ci est d'autant plus nécessaire que certains groupes d'intérêt, plutôt que de jouer la transparence et la sécurité sanitaire, s'efforce de relativiser l'effet des perturbateurs endocriniens, en particulier en créant ou en entretenant du doute²⁷, voire en déformant des preuves grâce à la collaboration de scientifiques fortement liés aux activités industrielles²⁸. Cette situation gêne la prise de conscience effective sur la dangerosité immanente de ces substances.

Dans le même temps, un travail de traduction des critères en termes techniques et scientifiques a déjà été commencé par l'Agence européenne de sécurité des aliments et l'Agence européenne des produits chimiques. Il requiert la consultation avec les agences réglementaires nationales. Au cœur des discussions, se retrouve encore le niveau de preuves scientifiques nécessaire, même si certains estiment que les perturbateurs endocriniens « présumés » n'y seront pas mentionnés²⁹.

S'agissant de notre pays, il a pris de l'avance sur ces sujets. L'impulsion de son action politique, à travers l'action gouvernementale (notamment la création en 2014 de la Stratégie nationale des perturbateurs endocriniens, qui prévoit une classification progressive par rapport au niveau de danger, ce qui fait de la France un pays précurseur), parlementaire (le Sénat a publié en janvier 2017 un rapport d'information sur les perturbateurs endocriniens, puis organisé en avril un colloque sur « les pouvoirs publics face aux perturbateurs endocriniens ») et civile (la mobilisation de nombreuses associations, dont Générations futures) montrent son engagement pour réaliser un cadre législatif qui garantisse un haut niveau de protection en matière de santé et d'environnement. La précocité dans l'interdiction du Bisphénol A grâce au principe de précaution est un autre signe de la sensibilité particulière de notre pays à ces sujets.

Le vote de la France le 4 juillet dernier au sein du Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale est le fruit d'un compromis et ne suit donc pas complètement ces logiques de définition. C'est pourquoi, au-delà du sort final des dispositions arrêtées, il est important que notre pays continue à être à l'initiative. Une position protectrice et davantage préventive doit continuer à être défendue au Conseil européen et Parlement européen, en s'appuyant sur les initiatives de la société civile.

Il est enfin important que la France continue de se laisser la possibilité d'agir unilatéralement, comme cela a été le cas pour le bisphénol A. Le Ministre de la transition écologique et solidaire, Nicolas Hulot, a indiqué

²⁶ <https://www.generations-futures.fr/wp-content/uploads/2017/04/la-mise-sur-le-marche-des-pesticides.pdf>

²⁷ Ce que certains appellent la « manufacture du doute », cf. <http://www.telerama.fr/monde/stephane-horel-avec-les-perturbateurs-endocriniens-nous-sommes-pris-au-piege-d-une-soupe-chimique,150856.php>, ainsi que le livre de Marine Jobert et François Veillerette, *Perturbateurs endocriniens, la menace invisible*, Buchet-Chastel, 2015.

²⁸ (A propos des 100 scientifiques qui ont écrit une Tribune dans le journal Le Monde) : « En outre, ils dénoncent une déformation des preuves par des scientifiques fortement liés aux activités industrielles, comme cela a pu être le cas pendant des années avec l'industrie du tabac », cf. <https://www.senat.fr/rap/r16-293/r16-293.html>

²⁹ http://www.lemonde.fr/acces-restreint/idees/article/2017/07/10/710bbf59f4cad810751268ffb433d340_5158433_3232.html

que les dérogations accordées par le texte aux pesticides « perturbateurs endocriniens par conception » seront combattues par la France, qui les bannira unilatéralement de son territoire. Certains craignent que ces décisions entraînent au niveau européen une distorsion de concurrence, ainsi qu'une entrave à la libre circulation des marchandises. Dans le même temps d'autres écrivent aussi que cela peut paraître dangereux, face aux enjeux de la compétitivité de l'agriculture. Il est important néanmoins que ces intentions se traduisent dans la réalité et que les moyens soient donnés aux scientifiques et à l'Agence nationale de sécurité sanitaire pour avancer dans ces expertises. Ces décisions supposeront cependant, compte tenu des intérêts économiques en jeu, de construire un consensus le plus large possible lors des négociations européennes prochaines pour une question de santé publique mondiale³⁰.

³⁰ Il n'y a pas que l'Union européenne qui est exposée aux dangers provoqués par les perturbateurs endocriniens. Aux Etats-Unis, on estime à 340 millions \$ les coûts de l'exposition. « Ce contraste avec l'Europe tient, selon les chercheurs, aux différences de réglementations. En Amérique du Nord, des normes anti-incendie très strictes ont conduit à l'utilisation massive de retardateurs de flamme bromés dans les meubles et les textiles. La population y est donc plus fortement exposée que la population européenne », cf. http://www.lemonde.fr/planete/article/2017/07/05/les-perturbateurs-endocriniens-un-fardeau-considerable-pour-les-societes-et-les-economies_5155892_3244.html#1A15b4ix0xodQPX7.99