

## Évaluation et gestion des risques associés aux perturbateurs endocriniens : une occasion manquée

DENIS BARD

École des hautes études  
en santé publique  
15, avenue du Pr. Léon  
Bernard  
35043 Rennes  
France  
<denis.bard@ehesp.fr>

Tirés à part :  
D. Bard

Dans un entretien paru dans le quotidien *Ouest-France* le 20 mai 2018, le ministre de l'Écologie Nicolas Hulot déclare que son ministère a acté le principe de « l'effet cocktail » permettant « d'adapter nos méthodes pour évaluer la dangerosité de certaines substances pas seulement en fonction de la dose mesurée mais éventuellement de l'effet qu'elles peuvent produire une fois combinées entre elles » en faisant référence notamment aux perturbateurs endocriniens (PE) [1].

Cette prise de position fait suite au rapport des trois ministères de l'Écologie, des Affaires sociales et de la santé et de l'Agriculture [2] qui évalue la mise en œuvre de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) et propose des évolutions. Ce rapport a été présenté le 13 février 2018 lors d'une réunion du Groupe santé environnement (GSE) qui contribue au suivi du 3<sup>e</sup> Plan national santé environnement. On y lit que « les recherches de ces dernières années confirment que la dissociation entre la dose et l'effet des PE, cumulée avec les effets dits "cocktail" remettent en question les raisonnements classiques de la toxicologie » et qu'il existe « [une] volonté affirmée de la France de parvenir à une définition européenne des PE privilégiant l'option de critères fondés sur le danger ».

Les impacts sur la santé humaine sont ainsi présentés : « Un certain nombre d'affections de la santé humaine sont aujourd'hui suspectées d'être la conséquence d'une exposition aux PE : baisse de la qualité du sperme, augmentation de la fréquence d'anomalies du développement des organes ou de la fonction de reproduction, abaissement de l'âge de la puberté, etc. Le rôle des PE est aussi suspecté dans la survenue de certains cancers hormono-dépendants, ainsi que des cas de diabète de type 2, d'obésité ou d'autisme. L'âge d'exposition est déterminant, car les impacts sont surtout consécutifs à l'exposition pendant la période de gestation. Le développement fœto-embryonnaire, la petite enfance et la puberté sont des périodes de sensibilité accrue à ces substances. »

On remarque que les effets sur la santé humaine sont ici qualifiés de « suspectés » mais pas présentés comme établis ; nous y reviendrons.

Plus loin, les auteurs du rapport écrivent : « L'effet [des PE] peut être plus fort à faible dose qu'à forte dose. Dans ces conditions, ce n'est plus "la dose qui fait le poison", c'est une relation dose/réponse non-monotone qui rend inopérante l'analyse toxicologique classique consistant à définir des seuils à partir desquels le produit devient nocif. » Dire que Paracelse (1493-1541), auquel cette citation est classiquement attribuée, est mort, fait partie de la vulgate actuelle dans le domaine des PE.

Or, une étude de 290 pages publiée en 2016 [3] présente un énorme travail : ses auteurs ont examiné 522 jeux de données publiés depuis 2002, en quasi-totalité produits par expérimentation animale ou *in vitro* sur les PE mais aussi d'autres substances. Ces chercheurs d'expérience et de haut niveau scientifique avéré appartiennent à des institutions gouvernementales européennes (l'Agence nationale de sécurité sanitaire de

Pour citer cet article : Bard D. Évaluation et gestion des risques associés aux perturbateurs endocriniens : une occasion manquée. *Environ Risque Sante* 2018 ; 17 : 436-439. doi : 10.1684/ers.2018.1215

l'alimentation, de l'environnement et du travail française [Anses], le *Netherlands National Institute for Public Health and the Environment* néerlandais [RIVM] et le *Karolinska Institute* suédois) dont il est difficile de mettre en doute le sérieux. Appliquant une méthodologie exigeante, ils retiennent 179 études *in vivo* et 13 études *in vitro* de qualité suffisante, les neuf études épidémiologiques ne satisfaisant pas aux critères de qualité minimale. Seules 10 études remplissent les critères d'une analyse dose-réponse robuste. Seulement cinq molécules font apparaître une relation dose-réponse non-monotone, dont deux effets correspondant à une action de perturbation endocrinienne. En scientifiques sérieux, les auteurs prennent soin d'évoquer la nécessité d'une analyse contradictoire, rendue d'autant plus nécessaire que l'étude a été publiée par l'Agence européenne de sécurité alimentaire (EFSA), fortement mise en cause ces dernières années pour ses liens proches avec l'industrie.

Il reste qu'il semble prématuré de conclure que les approches traditionnelles d'évaluation des risques déterministes, pour lesquels un seuil d'effet est systématiquement postulé, ne s'appliquent pas aux PE et que les bases de la toxicologie sont remises en cause, y compris pour les substances autres que PE. Au-delà, l'existence démontrée s'il en est d'une relation dose-réponse non-monotone pose des problèmes très considérables d'évaluation et de gestion du risque. Comment, en effet, définir des valeurs de référence d'absence de risque – ou de risque considéré comme « négligeable » – si le risque est plus élevé à faible dose qu'à des doses plus fortes ? Faut-il s'assurer, dans le cas par exemple de courbes dose-réponse en forme de U, que le public est exposé à un niveau de dose suffisamment élevé ? Ce serait bien sûr difficile à admettre et à mettre en œuvre.

« L'effet cocktail » mentionné plus haut fait également partie des caractéristiques alléguées des PE. Il est classique que l'administration conjointe de deux ou plusieurs molécules, qu'elles soient ou non apparentées en termes de structure chimique, puisse avoir une magnitude d'effet plus importante que la somme de leurs effets, autrement dit une synergie. Il existe aussi des antagonismes... Les problèmes de traitement médical que cela pose sont connus de longue date des médecins, ce qui ne veut pas dire qu'ils y accordent toujours une attention suffisante.

L'épidémiologie est parfois capable de montrer de telles synergies, par exemple le risque de cancer de poumon lié à l'exposition au radon est augmenté de manière supra-additive avec l'exposition concomitante au tabac. Mais elle ne peut, en raison de limites méthodologiques, modéliser les interactions de plus de deux facteurs d'exposition.

Dans le cas des PE, de très nombreuses publications montrent des effets synergiques de deux PE ou plus administrés de manière concomitante. Le présent éditorial n'a certes pas pour ambition d'effectuer une revue critique de cette abondante littérature. La remarque qui s'impose est que ces observations sont effectuées dans des conditions d'expérimentation strictement contrôlées, dont on admettra qu'elles sont conduites conformément à l'état de l'art. En d'autres termes, les groupes traités et le groupe témoin ne diffèrent que par le traitement ou son absence. Par exemple, dans le cas d'études sur les rongeurs, on utilise des lignées d'animaux génétiquement homogènes. Comment transposer ces résultats expérimentaux à l'espèce humaine, qui non seulement est génétiquement diverse, mais dont les modes de vie, l'alimentation en particulier, sont hautement divers et de surcroît variables d'un moment à l'autre chez une même personne ?

De plus, les molécules considérées comme PE sont de plus en plus nombreuses, pour ne pas parler des possibles effets PE des agents physiques et peut-être même microbiologiques, du stress, des émotions. Les mécanismes d'action des PE indiquent la possibilité d'interaction entre des molécules hormono-mimétiques et d'autres qui ne le sont nullement. N'importe quel repas nous expose à des dizaines ou des centaines de milliers de substances chimiques diverses, dont une partie peut avoir des effets synergiques ou antagonistes avec des PE. Ainsi, dans la vraie vie, nous sommes exposés à un cocktail hypercomplexe d'agents divers et possiblement nocifs. On ne voit pas bien à ce stade sur quelles bases scientifiquement robustes on pourrait prendre en considération isolément, pour gérer les risques, les seuls PE dont les effets synergiques ont été mis en évidence expérimentalement. D'ailleurs, les auteurs du rapport indiquent que

« la multiplicité de ces perturbateurs, les multiples voies de contamination [orale, cutanée, respiratoire] et leur omniprésence dans notre environnement interrogent sur un possible effet cocktail par nature très difficile à analyser », mais n'en tirent pas d'autres conclusions.

L'alerte PE est sérieuse, les enjeux de santé sont très importants alors que notre connaissance des effets des PE en population humaine est encore peu établie bien qu'en croissance soutenue : certaines études pointent vers des associations entre expositions aux PE et effets de santé, d'autres ne vont pas dans le même sens (voir par exemple [4-6]).

Les effets des PE sont suspectés, la population à risque est l'ensemble des personnes, même si certains groupes sont plus susceptibles que d'autres ; il s'agit sans aucun doute d'appliquer le principe de précaution.

Or, le mot n'apparaît dans le rapport que dans une note de bas de page, d'ailleurs de manière inappropriée. De fait, les mesures proposées sont celles attendues d'une application du principe : recherche fondamentale et finalisée... Elles détaillent celles émises dès 2004 par le Comité de la prévention et de la précaution (CPP) dont les recommandations [7] ont largement contribué au lancement en 2005 par le ministère en charge de l'Écologie du Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens.

Les auteurs du rapport sont des personnalités hautement qualifiées dans l'évaluation des politiques publiques, mais non impliquées dans la recherche dans le champ santé environnement. Elles ne sont donc pas parties prenantes à la controverse. Il y avait dans ces conditions une opportunité remarquable pour interroger l'application du principe de précaution sur une base explicite dans cette situation emblématique qu'est le risque PE, et en discuter les conséquences en termes d'allocation de moyens dans une perspective large : les PE sont loin d'être la seule alerte qui appelle la mise en œuvre du principe de précaution.

Pour en rester aux seuls PE, l'absence de discussion des éléments de la controverse et de celle d'une mention explicite du principe de précaution empêche de poser les questions de la mise en œuvre : peut-on et doit-on traiter uniformément la myriade de PE, dont le potentiel de nocivité est hautement variable ? Par exemple, les effets nocifs les plus documentés des PE chez l'être humain proviennent de la pharmacologie. Doit-on traiter pareillement le diéthylstilbestrol (Distilbène<sup>®</sup>) avec ses effets catastrophiques dans la descendance des femmes exposées (cancers vaginaux, malformations congénitales) et le paracétamol ou l'aspirine pour lesquels on dispose d'indications de nocivité sur la fonction testiculaire (voir par exemple [8]) ? Les dangers, les risques, les impacts possibles, ne sont clairement pas les mêmes, les populations exposées non plus.

En la circonstance, l'occasion a été manquée d'avancées dans l'application du principe de précaution, alors même que les enjeux de décision publique sont ici énormes : raisonner en termes de danger pour les PE comme l'évoque Nicolas Hulot, et non plus en termes de risque, empêche de hiérarchiser les impacts réels ou projetés. Dans le cas particulier des PE, il aurait été à notre avis pertinent de discuter la nécessité de faire le tri entre convictions, même si elles sont largement partagées, et connaissances, dont la robustesse est à questionner toujours ; d'interroger l'opérationnalité pour l'action publique du concept même de PE dans la mesure où la nocivité des agents PE et l'ampleur des populations exposées sont très inégales, alors que l'épidémiologie produit des conclusions hétérogènes. La vraisemblable conséquence serait de souligner la nécessité d'étudier un par un les agents menaçants plutôt que de s'en remettre aux mantras de l'effet cocktail et du principe de généralisation des relations dose-réponse non-monotones. ■

## Remerciements et autres mentions

**Financement** : aucun ; **liens d'intérêts** : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

L'éditorial n'engage que son auteur.

## Références

1. Lemoine P. ENTRETIEN. Nicolas Hulot : « Tant que l'on fera avancer l'écologie, je resterai ». *Le Monde*, 2015. [www.ouest-france.fr/politique/nicolas-hulot/nicolas-hulot-tant-que-l-fera-avancer-l-ecologie-je-resterai-5769334](http://www.ouest-france.fr/politique/nicolas-hulot/nicolas-hulot-tant-que-l-fera-avancer-l-ecologie-je-resterai-5769334)
2. CGEDD, IGAS, CGAAER. *Évaluation de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens*. 2017. <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article654>
3. Beausoleil C, Beronius A, Bodin L, et al. *Review of non-monotonic dose-responses of substances for human risk assessment*. 2016.
4. Bonde JP, Flachs EM, Rimborg S, et al. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2016 ; 23 (1) : 104-25.
5. Factor-Litvak P, Insel B, Calafat AM, et al. Persistent associations between maternal prenatal exposure to phthalates on child IQ at age 7 years. *PLoS One* 2014 ; 9 (12) : e114003.
6. Kalloo G, Calafat AM, Chen A, et al. Early life triclosan exposure and child adiposity at 8 years of age: a prospective cohort study. *Environ Health* 2018 ; 17 (1) : 24.
7. Comité de la prévention et de la précaution. *Les perturbateurs endocriniens, quels risques ?* Paris : Ministère de l'Écologie et du Développement Durable, 2004.
8. Kristensen DM, Hass U, Lesne L, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod Update* 2011 ; 26 (1) : 235-44.