



GOVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*



2^e STRATÉGIE NATIONALE SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

2019-2022
BILAN À MI-PARCOURS

Sommaire

INTRODUCTION	3
AXE 1 : FORMER ET INFORMER	7
ÉTABLIR UNE LISTE DES SUBSTANCES	7
INFORMER LES CITOYENS SUR LES PRODUITS CHIMIQUES DONT LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (ACTIONS 4 À 7)	9
FORMER ET S'APPUYER SUR LES RESEAUX DES PROFESSIONNELS, NOTAMMENT DES PROFESSIONNELS DE SANTE, ACTEURS DE LA PREVENTION AUPRES DE LA POPULATION (ACTIONS 8 À 13)	11
AXE 2 : PROTÉGER L'ENVIRONNEMENT ET LA POPULATION	13
CONNAITRE ET GERER L'IMPREGNATION DES MILIEUX ET L'EXPOSITION DE LA POPULATION	13
HARMONISER LA REGLEMENTATION EUROPEENNE QUI S'APPLIQUE AUX OBJETS DU QUOTIDIEN	17
GUIDER L'ACTION DE L'INDUSTRIE POUR SUBSTITUER ET PROTEGER	21
AXE 3 : AMÉLIORER LES CONNAISSANCES	23
ACCELERER LA RECHERCHE	23
SURVEILLER LES INDICATEURS SANITAIRES ET DEVELOPPER DES DONNEES D'IMPREGNATION DE LA POPULATION	25
ANNEXE 1	27
ANNEXE 2	29

Introduction

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, UN ENJEU MAJEUR POUR LA SANTÉ ET L'ENVIRONNEMENT

L'impact des substances chimiques, et des perturbateurs endocriniens en particulier, sur l'environnement et la santé constituent une source de préoccupation de plus en plus importante. Un sondage récent de 2019 de l'IRSN sur la perception des risques en France révèle que 40% des personnes interrogées considèrent les risques liés aux perturbateurs endocriniens comme étant élevés, et que le niveau de confiance accordé aux autorités publiques sur ce sujet est faible, relativement à ce que l'on observe pour d'autres types de risques. Les défis à relever sont donc très importants.

Les experts et scientifiques s'accordent sur une définition des perturbateurs endocriniens mise à jour en 2012 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : « *un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances qui altère les fonctions du système endocrinien et, de ce fait, induit des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou de (sous-) populations* ». Ainsi, pour reconnaître le caractère perturbateur endocrinien d'une substance, doivent être démontrés :

- Un effet néfaste sur la santé ;
- Un mode d'action endocrinien ;
- Un lien de plausibilité biologique entre les effets indésirables et le mode d'action endocrinien.

Par leur action sur le système hormonal, les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle qui peuvent favoriser l'apparition de troubles de la croissance, du développement sexuel et neurologique et de la reproduction et de plusieurs affections de la santé humaine : baisse de la qualité du sperme, augmentation de la fréquence d'anomalies de développement des organes et de la fonction de reproduction, abaissement de l'âge de la puberté mais également cancers hormono-dépendants comme les cancers du sein ou les cancers de la prostate et maladies métaboliques comme le diabète.

Les résultats de l'étude Esteban, étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition¹ et, plus particulièrement, de son volet relatif à la biosurveillance humaine, publiés en septembre 2019 par Santé publique France montrent une imprégnation généralisée du sang et des tissus corporels humains pour six familles de polluants, présents dans les produits de consommation courante, à savoir, les bisphénols, les phtalates, les parabènes, les éthers de glycol, les retardateurs de flamme bromés et les composés perfluorés.

Les perturbateurs endocriniens ont également un impact sur la faune et les écosystèmes, et participent à l'érosion de la biodiversité. Des études montrent par exemple le lien entre une exposition aux perturbateurs endocriniens et la féminisation de populations de poissons, le développement d'organes génitaux mâles chez les femelles de certaines espèces de gastéropodes marins, ou encore des atteintes osseuses chez les phoques.

Les externalités négatives liées aux perturbateurs endocriniens ont un coût pour la société, qu'il est difficile d'estimer avec précision, mais que certaines études² évaluent à 163 milliards d'euros par an pour le système de santé européen, sans compter les coûts environnementaux.

Par ailleurs, la crise sanitaire de la Covid-19 a fait émerger des interrogations sur notre rapport au vivant, et rappelle le lien étroit entre santé humaine, santé animale et santé de l'environnement. Cette crise place l'approche « One Health » (Une seule santé) comme centrale dans les politiques de santé environnementale pour faire face à la résurgence de nouvelles crises sanitaires d'origines infectieuses.

UNE REMISE EN CAUSE DES PRINCIPES DE LA TOXICOLOGIE

La particularité des perturbateurs endocriniens réside dans leur mode d'action qui a amené à une remise en cause des principes classiques de la toxicologie jusqu'alors appliqués, à savoir :

¹ <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/article/exposition-aux-polluants-du-quotidien-de-la-population-francaise-en-2014-2016-d-apres-l-etude-esteban>

² Exemple : Etude citée dans le Rapport d'information de l'Assemblée nationale n°2483 sur les perturbateurs endocriniens présents dans les contenants en plastique du 4 décembre 2019 : Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis, L. Trasande, 1,2,3,4 R. T. Zoeller,5 et al., *Andrology*, 2016

- La relation « dose-effets » : des études montrent que, dans le cas des perturbateurs endocriniens, la dose ne fait pas le poison. Les effets de certaines substances peuvent ainsi être plus importants pour une faible dose que pour une forte dose.
- Les fenêtres d'expositions : de nombreuses études montrent que la sensibilité aux perturbateurs endocriniens varie selon les périodes de la vie. Par exemple, le fœtus et l'enfant de moins de 3 ans sont plus sensibles à une exposition aux perturbateurs endocriniens qu'un adulte. De même, le moment de la puberté est une période sensible au cours de laquelle un dérèglement hormonal par les perturbateurs endocriniens peut altérer de manière irréversible certaines fonctions de l'organisme.
- L'épigénétique : l'environnement joue un rôle dans l'expression d'un certain nombre de gènes. De nombreux facteurs environnementaux peuvent être à l'origine d'une modulation réversible de l'expression génétique n'impliquant pas de modification de la séquence ADN que l'on appelle modification épigénétique. Les perturbateurs endocriniens sont à ce titre connus pour entraîner des modifications épigénétiques du génome.
- Les effets transgénérationnels : la question de la transmission sur plusieurs générations de modifications épigénétiques du génome est souvent abordée dans la littérature scientifique. En cas d'exposition d'une femme enceinte et/ou d'un sujet en âge de procréer aux perturbateurs endocriniens, certains effets sur la santé peuvent être transmis sur plusieurs générations.

Par ailleurs, pour comprendre les effets des perturbateurs endocriniens sur les organismes et les écosystèmes, il est nécessaire de prendre en compte l'exposition par différentes voies (inhalation, ingestion, etc.) à de multiples substances. Les interactions que celles-ci peuvent avoir entre elles et leurs effets sur l'organisme sont encore mal connues et complexes à modéliser. Même si le cadre réglementaire doit évoluer dans les prochaines années pour mieux prendre en compte ces effets cocktail, le principe de précaution doit s'appliquer pour la gestion des risques associés aux substances chimiques.

LE LANCEMENT DES STRATÉGIES NATIONALES SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Pour renforcer la réglementation et améliorer les connaissances sur les perturbateurs endocriniens en vue de mieux protéger les citoyens et l'environnement contre leurs effets néfastes, la France a lancé en 2014 une première Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 1). Trois ans plus tard, une évaluation de la SNPE 1 menée par les Inspections Générales des ministères chargés de l'environnement, de la santé et de l'agriculture a souligné la pertinence de disposer d'une stratégie dédiée à ces substances. La France a ainsi souhaité poursuivre ses efforts et renforcer ses objectifs en lançant, le 3 septembre 2019, une deuxième stratégie, élaborée en associant l'ensemble des parties prenantes : les associations de protection de l'environnement et de consommateurs, les syndicats professionnels, les acteurs économiques, la communauté scientifique, les professionnels de santé, les élus, les collectivités et les administrations.

Cette stratégie a pour objectif de réduire au maximum l'exposition de l'environnement et de la population aux perturbateurs endocriniens.

Trois objectifs prioritaires ont été assignés à cette stratégie : (i) former, informer, pour que chacun, qu'il soit professionnel, en particulier professionnel de santé, agent d'une collectivité, scolaire ou jeune parent, puisse accéder à une information fiable sur les perturbateurs endocriniens ; (ii) protéger l'environnement et la population, dans une approche "One Health" ; (iii) améliorer les connaissances, car même si nous pouvons d'ores et déjà agir sur les perturbateurs endocriniens, il faut investir davantage dans la recherche et sur le long terme car beaucoup d'inconnues subsistent.

Deux documents principaux constituent la SNPE 2 :

- Un document qui expose les objectifs stratégiques ;
- Le plan d'actions, qui détaille, pour chaque mesure, les modalités de mise en œuvre.

UN NOUVEAU CADRE EUROPÉEN POUR LES SUBSTANCES CHIMIQUES

Depuis l'élaboration de la SNPE 2, le cadre européen relatif aux substances chimiques a évolué en faveur d'un meilleur encadrement. En effet, la Commission européenne a adopté le 14 octobre 2020 la Stratégie européenne sur les produits chimiques³ dans laquelle plusieurs objectifs sont fixés, dont la nécessité d'obtenir rapidement une définition transversale des perturbateurs endocriniens s'appliquant à tous les secteurs pertinents et la prise en compte, dans les réglementations, de l'effet cocktail.

La publication de cette stratégie européenne fait suite à une consultation lancée par la Commission européenne à laquelle les autorités françaises ont participé. Elles y ont fait des propositions détaillées pour modifier le cadre européen actuel, et le rendre plus protecteur de la santé humaine et de l'environnement. Ces propositions font suite et s'ajoutent aux propositions faites par Barbara Demeneix (CNRS, Muséum National d'Histoire Naturelle) et Rémy Slama (Inserm, Université de Grenoble) dans leur rapport présenté au Parlement européen en avril 2019⁴ qui pointe du doigt les insuffisances de la réglementation européenne concernant les perturbateurs endocriniens.

La participation de la France à la modification du cadre européen sur les produits chimiques, et en particulier les perturbateurs endocriniens, faisant partie des objectifs de la SNPE 2, le présent bilan reviendra en détail sur ce sujet.

LE SUIVI DE LA MISE EN ŒUVRE DE LA SNPE 2 : UN BILAN À MI PARCOURS

Le suivi de la mise en œuvre de la SNPE 2 fait l'objet d'un copilotage par les ministères chargés de l'environnement et de la santé. Dix-huit mois après le lancement de la SNPE 2, l'objectif du présent rapport est de présenter, par grande thématique structurante, l'état d'avancement des différentes actions de la SNPE 2, stratégie intégrée au Plan national Santé-Environnement (PNSE 4) dont la quatrième édition a été publiée le 7 mai 2021.

Certaines actions étant interdépendantes, ce bilan est également l'occasion de renforcer les synergies pour aller encore plus loin dans la connaissance de ces substances et pour inciter les acteurs à œuvrer dans le cadre de projets communs.

³ https://ec.europa.eu/environment/strategy/chemicals-strategy_en

⁴ [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU\(2019\)608866_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2019/608866/IPOL_STU(2019)608866_EN.pdf)

Axe 1 : Former et informer

Les Français expriment une forte attente d'information sur l'exposition aux perturbateurs endocriniens. La SNPE 2 vise à fournir, aux citoyens et aux acteurs de la prévention, des informations sur les dernières connaissances scientifiques disponibles sur le sujet et à diffuser les bonnes pratiques permettant à chacun de réduire son exposition, en portant une attention particulière aux périodes de la vie les plus sensibles (petite enfance, puberté, grossesse) ainsi qu'à certaines situations de plus grande vulnérabilité (exposition professionnelle, contexte social, localisation géographique).

Actions 1
à 3

ÉTABLIR UNE LISTE DES SUBSTANCES CHIMIQUES QUI PEUVENT PRESENTER DES PROPRIETES DE PERTURBATION ENDOCRINIENNE POUR UNE MEILLEURE GESTION DES RISQUES

Contexte et objectifs :

Il est difficile d'établir le caractère perturbateur endocrinien d'une substance. De plus, si de nombreuses listes de substances ayant un effet sur le système endocrinien existent, toutes ne disposent pas du même statut et ne représentent pas la même robustesse scientifique. De ce fait, il est difficile d'une part, pour les citoyens, d'avoir accès à une information claire sur ces substances, et d'autre part, pour les évaluateurs, de prioriser et de coordonner leurs travaux d'évaluation de substances.

Dans ce contexte, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été missionnée pour mettre en place une méthodologie de priorisation de substances à évaluer et définir une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur potentiel caractère de perturbateur endocrinien. Cette méthodologie et cette liste se veulent transversales, c'est-à-dire qu'elles prennent en compte tous les usages des perturbateurs endocriniens quels que soient les produits concernés (pesticides, cosmétiques, etc.). Après évaluation des substances, l'Anses publiera et actualisera une liste de substances perturbatrices endocriniennes catégorisées en fonction du niveau de preuve scientifique (avéré, présumé, suspecté). Ces travaux auront également vocation à être partagés au niveau européen.

La stratégie prévoit aussi que l'Anses poursuive et renforce son action d'expertise des substances pour leur caractère perturbateur endocrinien en fixant un objectif de 9 substances évaluées par an à partir de l'année 2021, après un premier objectif fixé à 6 substances par an en 2019 et 2020.

Avancées :

Un site internet⁵ qui répertorie les listes des substances reconnues comme étant des perturbateurs endocriniens dans la réglementation européenne sur les produits chimiques a été mis en ligne en juin 2020. Ce site, mis en ligne et tenu à jour par le Danemark, est le résultat d'une coopération entre plusieurs Etats-membres : France, Danemark, Suède, Pays-Bas, Belgique, et depuis fin 2020, l'Espagne a rejoint l'initiative.

Le site internet doit permettre d'améliorer la transparence et la coopération entre les agences nationales et européennes (l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA)), de sortir rapidement du marché les substances les plus néfastes, d'aider l'industrie à agir de manière proactive dans la lutte contre les substances préoccupantes et d'accroître la sensibilisation des citoyens aux perturbateurs endocriniens, tout cela dans l'objectif de réduire au maximum l'exposition de l'environnement et de la population à ces substances.

⁵ <https://edlists.org/the-ed-lists>

Il contient 3 listes de perturbateurs endocriniens :

- Les substances reconnues comme perturbateurs endocriniens dans le cadre d'un règlement européen suite à une évaluation (Liste I);
- Les substances en cours d'évaluation pour leur caractère perturbateur endocrinien dans le cadre d'une législation européenne (Liste II);
- Les substances considérées comme perturbateurs endocriniens dans l'un des États membres participants (Liste III).

Le travail d'évaluation de l'Anses prévu dans le cadre de la 2^{ème} Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2) permettra d'enrichir ces listes issues d'une coopération entre agences nationales.

A ce titre, l'Anses évalue de nombreuses substances pour leur activité endocrine :

- Dans le cadre du règlement européen concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques dit REACH, l'Agence a déposé deux dossiers d'identification de substance extrêmement préoccupante (dites "SVHC" dans le règlement REACH pour substance of very high concern) pour leur caractère de perturbateur endocrinien, l'un concernant les effets perturbateurs endocriniens (PE) du bisphénol B pour l'homme et l'autre concernant les effets PE du résorcinol pour l'homme. Les discussions sont en cours au niveau de l'Union Européenne.
- L'Anses a également lancé l'évaluation du S, S'-(N, N-dibutyldithiocarbamate) de cuivre (II). Cependant, faute de données suffisantes, son évaluation a été suspendue dans l'attente de l'obtention de nouvelles données sur la santé humaine et l'environnement.
- Concernant le Tetraphenyl m-phenylene bis (phosphate) (retardateur de flamme connu sous le nom de RDP), il a été conclu des premières études menées que l'absence de potentiel de perturbation endocrinienne ne peut être ni confirmée ni exclue. La question de mener de nouvelles études sera étudiée selon les résultats des études et décisions en cours sur le résorcinol (métabolite du RDP) et sur le TPHP (impureté du RDP).
- Au regard des effets observés sur la thyroïde chez le rat après exposition à l'octocrilène, une étude de ses effets sur les amphibiens (nommée LAGDA) est actuellement en cours de discussion au niveau européen.

Dans le cadre des travaux d'évaluation des substances actives phytopharmaceutiques et biocides en vue de leur approbation/ ré-approbation au niveau européen, l'Anses a mené l'évaluation de substances actives incluant les propriétés de perturbation endocrinienne, conformément aux critères définis dans les règlements ad-hoc. Pour 6 substances actives biocides et/ou phytopharmaceutiques (glyoxal, acide peroctooctanoïque, CO₂, pydiflumétofène, DMDS, triflusulfuron), l'évaluation menée par l'Anses et revue par les pairs au niveau européen a été finalisée. Pour plusieurs autres substances actives (notamment indoxacarbe, alpha-bromadiolone, cuivre, C(M)IT, fludioxonil, cyprodinil, fosétyl) l'évaluation menée en 2019/2020 a conduit à demander des études complémentaires afin de pouvoir statuer sur leur caractère PE au regard du document guide élaboré par les agences européennes EFSA et ECHA.

Enfin, la publication le 15 avril 2021 de la liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur potentielle activité endocrine et d'une sélection de 16 substances prioritaires à évaluer va permettre à l'Anses d'accélérer son travail d'évaluation. Pour les substances évaluées, l'Anses propose également, dans un rapport qu'elle a publié le même jour, une méthodologie permettant de définir s'il s'agit de perturbateurs endocriniens avérés, présumés ou suspectés. L'ensemble de ces travaux permettront d'accélérer l'identification et l'évaluation des perturbateurs endocriniens.

L'Anses a partagé ses travaux avec ses homologues afin de travailler de concert avec les Etats membres volontaires. Les Etats membres mobilisés sur le sujet des perturbateurs endocriniens ont d'ores et déjà fait part de leur intérêt pour travailler en commun sur la base de la liste de l'Anses dans l'objectif d'accélérer les évaluations de ces substances au niveau européen. Ces travaux ont également vocation

à alimenter ceux de l'ECHA consistant à cartographier l'ensemble des substances mises sur le marché européen dans un outil appelé « Univers des substances chimiques » afin d'identifier rapidement les familles de substances nécessitant des actions réglementaires.

Perspectives :

A partir de ces travaux et de son programme de travail existant, l'Anses effectuera une évaluation approfondie des substances présentes dans la liste, et les classera en trois catégories :

- Perturbateur endocrinien avéré
- Perturbateur endocrinien présumé
- Perturbateur endocrinien suspecté

L'objectif de l'Agence est également de partager ce travail d'évaluation avec ses partenaires européens, afin d'obtenir au plus vite une liste catégorisée des substances ayant une activité endocrine.

Actions 4 à 7

INFORMER LES CITOYENS SUR LES PRODUITS CHIMIQUES DONT LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (ACTIONS 4 à 7)

Contexte et objectifs :

L'accès des citoyens à une information claire sur les produits chimiques dont les perturbateurs endocriniens fait l'objet d'une forte demande sociétale, mais se heurte bien souvent à une information morcelée et parfois très technique. Pourtant, elle est essentielle : la réduction de l'exposition de la population ne peut être complètement effective sans une diffusion des connaissances sur les risques que représentent les substances chimiques. Cela concerne notamment :

- La présence de produits chimiques dans notre environnement et dans les biens de consommation courante ;
- Les risques liés à l'utilisation de ces produits, pour la population comme pour l'environnement ;
- Les gestes et réflexes à adopter pour limiter l'exposition de la population et de l'environnement à ces substances.

Plusieurs actions sont menées en ce sens dans le cadre de la SNPE 2. Elles ont notamment pour objectif de mettre à disposition du consommateur une information pédagogique et pragmatique sur les substances à risque présentes dans les produits de la vie courante, de relayer ces informations via un site internet de référence et d'organiser dans les territoires des campagnes de sensibilisation sur l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

Avancées :

- Une réglementation en faveur de l'accès du public à l'information

La loi du 10 février 2020 relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire, dite « AGEC », prévoit dans son article 13 qu'à partir du 1^{er} janvier 2022, toute personne mettant sur le marché des produits comportant des substances dont l'Anses a reconnu leurs propriétés de perturbation endocrinienne avérées, présumées ou suspectées pour certains produits représentant un risque d'exposition particulier, en informe le consommateur. La loi précise que cette information passe par un format dématérialisé, accessible à tous. L'idée étant notamment que des applications d'information du consommateur pour smartphone puissent récupérer l'information sur la composition en perturbateurs

endocriniens de produits pour l'intégrer à leurs algorithmes. Un projet de décret définissant les modalités précises de l'application de cette disposition législative sera prochainement discuté au Conseil d'Etat.

Dans sa stratégie sur les produits chimiques publiée en octobre 2020, la Commission européenne a par ailleurs affiché son ambition d'une meilleure prise en compte des perturbateurs endocriniens dans la réglementation. Les discussions communautaires ont commencé afin d'acter une définition transversale des perturbateurs endocriniens dans le règlement européen relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges, dit « CLP ». L'intégration des perturbateurs endocriniens dans ce règlement permettra, par la suite, de mentionner, pour les produits contenant de telles substances, l'existence d'un danger comme c'est actuellement le cas pour ceux contenant des substances cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR).

- **UNE MULTIPLICATION DES ACTIONS DE SENSIBILISATION**

La stratégie préconisait l'organisation d'événements et de campagnes de sensibilisation des citoyens au sujet des perturbateurs endocriniens en s'appuyant en particulier sur les réseaux des professionnels.

La première action en ce sens a été la création d'un site internet de référence afin d'informer la population sur les risques liés à l'exposition aux produits chimiques dangereux et de partager les bonnes pratiques destinées à limiter les expositions, en ciblant les populations les plus à risque, à savoir les femmes enceintes et les enfants de moins de 3 ans, pour tendre vers une sobriété d'exposition aux substances chimiques. C'est dans le cadre de cet objectif que Santé publique France (SpF) a créé le site internet « Agir Pour Bébé » (<https://www.agir-pour-bebe.fr/>), qui deviendra 1000-premiers-jours.fr pour s'inscrire dans la stratégie plus globale des 1000 jours. Ce site met à la disposition des futurs et jeunes parents une information claire et vérifiée sur l'influence des environnements affectifs, sociaux, physiques et chimiques sur leur santé et celle de leur enfant. Les informations disponibles seront régulièrement actualisées. A ce titre, une deuxième version du site internet, avec de nouveaux contenus sera publiée à l'été 2021 et promue dans le cadre de la campagne 1 000 jours

Par ailleurs, chaque année, la Commission européenne organise un forum européen sur les perturbateurs endocriniens afin de renforcer les échanges entre les parties prenantes et de promouvoir les avancées réglementaires et les travaux menés à l'échelle européenne et nationale concernant les perturbateurs endocriniens. Mme Barbara Pompili, ministre de la Transition écologique, a présenté lors du dernier forum qui a eu lieu le 18 décembre 2020 la stratégie lancée en France sur le sujet. Elle a également réaffirmé la mobilisation des autorités françaises et de l'ensemble des parties prenantes qui œuvrent à sa mise en œuvre et a proposé à ses homologues de partager et mutualiser les résultats menés par l'ensemble des pays engagés dans ce même type de démarche.

Perspectives :

Dans les mois à venir, la France se mobilisera activement dans le cadre des travaux communautaires pour l'adoption d'une définition des perturbateurs endocriniens, sur le modèle de ce qui existe pour les substances cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction (substances dites « CMR »).

La multiplication des actions de sensibilisation à l'échelle nationale et dans les collectivités, notamment dans les établissements accueillant de jeunes enfants et les établissements scolaires, permettront de poursuivre la diffusion de l'information sur les risques liés aux perturbateurs endocriniens, d'expliquer les actions des institutions en la matière et de recenser les bonnes pratiques visant à limiter l'exposition des citoyens à ces substances.

Enfin, afin de mieux faire connaître son nouveau site internet « 1000 premiers jours », Santé publique France lancera en 2021 une campagne de promotion du site. Un premier temps de communication ciblera les professionnels de santé et de la petite enfance (mi-septembre 2021) pour se consacrer, dans un deuxième temps (fin septembre 2021) aux futurs parents et parents d'enfants de moins de 2 ans, à l'occasion d'une grande campagne de communication autour des 1 000 premiers jours de l'enfant. Un

colloque en ligne à destination des professionnels de santé et de la petite enfance (mais ouvert à tous) sera organisé le 23 septembre 2021 afin de mettre en avant les travaux de la commission 1 000 jours et contribuer à installer les 1 000 jours dans l'espace public et médiatique.

Actions 8 à 13

FORMER ET S'APPUYER SUR LES RESEAUX DES PROFESSIONNELS, NOTAMMENT DES PROFESSIONNELS DE SANTE, ACTEURS DE LA PREVENTION AUPRES DE LA POPULATION (ACTIONS 8 à 13)

Contexte et objectifs :

La formation des professionnels vise deux objectifs : la transmission des informations par les acteurs de la prévention auprès de la population, et la protection des professionnels exposés aux perturbateurs endocriniens. Pour cela, elle s'adresse à différents publics :

- Les professionnels de santé et de la petite enfance, qui, par leur contact avec les personnes vulnérables, se positionnent en acteurs de la prévention ;
- Les professionnels travaillant dans des domaines où il existe des risques d'exposition (secteurs du bâtiment, de l'agriculture, des cosmétiques...), afin de leur transmettre des éléments de connaissance sur les risques que représentent les perturbateurs endocriniens et les bonnes pratiques pour limiter leur exposition.

Avancées :

Le volet formation de la SNPE 2 prévoit la mise en place d'une formation continue des professionnels de santé sur les risques chimiques, dont les risques liés aux perturbateurs endocriniens. La formation des professionnels de santé sur ce sujet est prévue dans le cadre du développement professionnel continu (DPC), qui a inscrit le sujet des perturbateurs endocriniens dans ses orientations prioritaires pour la période 2020-2022. Ainsi, l'École des hautes études en santé publique (EHESP) a ouvert à l'automne 2020 une formation en ligne sur les perturbateurs endocriniens et les risques chimiques autour de la périnatalité, afin de donner aux professionnels de santé (médecins généralistes, pédiatres, endocrinologues, gynécologues, infirmières diplômées d'Etat...) les outils pour comprendre les risques, agir pour limiter les expositions des plus fragiles et sensibiliser leurs patients.

Certains établissements de santé ont également mis en place des consultations spécifiques sur les risques liés aux facteurs environnementaux, dont les perturbateurs endocriniens. C'est par exemple le cas des plateformes PREVENIR (PREvention, ENVironnement, Reproduction), lancées dans 5 centres hospitaliers (Bordeaux, Rennes, Marseille, Créteil, Paris). Ces plateformes permettent la prise en charge de couples connaissant des troubles de la fertilité ou des pathologies de grossesse et d'identifier les sources d'exposition aux substances chimiques présentes dans leur environnement pouvant avoir un impact sur la reproduction. Chaque consultation permet ainsi de délivrer aux couples en difficulté des messages de prévention ciblés pour diminuer les expositions environnementales à risque.

La SNPE 2 vise également un objectif de formation des professionnels exposés. A ce titre, un inventaire des titres professionnels pouvant être concernés par les risques liés aux perturbateurs endocriniens a été réalisé par l'Agence nationale pour la formation professionnelle des adultes (AFPA) afin d'identifier les professions les plus exposées aux risques, et de proposer aux futurs travailleurs exposés des formations spécifiques pour diffuser les bonnes pratiques à adopter.

Le Centre national de la fonction publique territoriale (CNFPT) a développé en ce sens une stratégie de formation et de sensibilisation sur les perturbateurs endocriniens, à destination des agents des collectivités. Quatre journées de séminaires apprenants sur la thématique des perturbateurs endocriniens appliquée à différentes familles de métiers ont été programmées en mars et avril 2021.

Ces formations ciblent autant les services de santé et de la petite enfance que les services du bâtiment, des espaces verts, de l'eau et de l'assainissement. Le CNFPT a mis en ligne un document de capitalisation des webinaires et séminaires sur les PE⁶.

Perspectives :

Afin que les titres et certifications professionnelles concernés par les risques liés aux perturbateurs endocriniens intègrent ce risque, une réflexion sur le support adéquat à ce type de formation est en cours. Elle permettra ainsi de pérenniser, dans les formations concernées, un cursus visant à acquérir les compétences en matière de prévention des risques chimiques.

Une deuxième session de formation en ligne sera quant à elle proposée par l'EHESP aux professionnels de santé à l'automne 2021.

Enfin, le [Plan National de Santé Environnement 4](#) (PNSE 4), lancé le 7 mai 2021, prévoit plusieurs actions de formation sur la thématique santé environnement, ce qui permettra également de développer la formation continue auprès des professionnels sur les risques relatifs aux substances chimiques et en particulier sur les perturbateurs endocriniens.

⁶ https://www.cnfpt.fr/sites/default/files/capitalisation_des_webinaires_et_seminaires_du_cnfpt_sur_les_perturbateurs_endocriniens.pdf

Axe 2 : Protéger l'environnement et la population

La SNPE 2 s'inscrit dans le cadre d'une politique française et européenne ambitieuse en matière de santé environnement, notamment structurée par le Pacte vert pour l'Europe (Green Deal) et par le Plan National de Santé Environnement 4 (PNSE 4), conçus dans une approche « one health » (une seule santé) qui lie santé humaine, animale et environnementale.

Cette approche se traduit notamment par une volonté de collecter davantage de données sur l'imprégnation des milieux par les perturbateurs endocriniens et sur l'impact de ces substances sur ceux-ci pour que ces données soient ensuite valorisées et mutualisées. Cet enjeu de connaissances est essentiel pour comprendre les sources et les causes des pollutions afin de mieux les éliminer et les traiter.

Actions
14 à 31

CONNAITRE ET GERER L'IMPREGNATION DES MILIEUX ET L'EXPOSITION DE LA POPULATION

Contexte et objectifs:

Pour lutter contre les perturbateurs endocriniens et adapter au mieux les politiques publiques, il est essentiel d'améliorer les connaissances sur l'imprégnation des milieux par ces substances. Cela permettra de comprendre les sources d'exposition et les causes des pollutions pour mieux les traiter et les éliminer.

Avancées:

- RECENSER ET CONNAITRE LES SUBSTANCES PRESENTES DANS L'ENVIRONNEMENT

L'air, les sols et les eaux font l'objet d'une surveillance continue permettant de connaître la présence de diverses substances chimiques dans ces milieux. La SNPE 2 vise à valoriser, lorsque celles-ci sont disponibles, les données concernant les perturbateurs endocriniens et à cibler de nouvelles substances à caractère perturbateur endocrinien dans les futures campagnes de mesure.

Le lancement de la deuxième campagne nationale « logement » par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI), qui vise à déterminer l'évolution de la qualité de l'air dans les logements en France, est ainsi l'occasion de cibler certains polluants émergents, comme les perturbateurs endocriniens, qui n'étaient jusqu'alors pas étudiés. Ainsi, ce sont au total 40 nouvelles substances qui devraient être analysées dans les prochains mois.

De même, le suivi pérenne des pesticides dans l'air ambiant réalisé par le réseau des Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) et l'Ineris en tant que membre du Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air (LCSQA), en appui au Bureau de la qualité de l'air du Ministère de la Transition écologique, sera lancé courant juillet 2021. Ce suivi sera l'occasion de pérenniser les enseignements de la campagne nationale exploratoire des pesticides dans l'air ambiant (CNEP) lancée en 2018. En effet, au cours de cette campagne, sur les 75 substances recherchées, 70 ont été détectées

au moins une fois, dont 10 perturbateurs endocriniens et 11 perturbateurs endocriniens potentiels⁷. Les données seront bancarisées dans la base de données nationale de la qualité de l'air GEOD'AIR

S'agissant des milieux aquatiques, la SNPE 2 vise une surveillance accrue des rejets des stations de traitement des eaux usées (STEU). En effet, l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) réalise actuellement un bilan des dernières campagnes de rejets de substances dangereuses dans l'eau (RSDE) et a étudié, entre autres, le caractère perturbateur endocrinien des 96 substances recherchées durant ces campagnes. L'interprétation des résultats a ainsi permis d'identifier les substances ou familles de substances les plus retrouvées et les plus problématiques. Pour les substances les plus pertinentes, parmi lesquelles les perturbateurs endocriniens, et remplissant certains critères, les collectivités devront réaliser un diagnostic à l'amont de la station concernée afin d'identifier les sources d'émissions et de mettre en place un plan d'action adapté.

Enfin, la SNPE 2 promeut le développement de nouvelles approches de suivi des milieux aquatiques, basées sur l'utilisation de méthodes biologiques intégratrices. Dans le cadre de ses activités de recherche sur les perturbateurs endocriniens, l'Ineris a développé la méthode de test EASZY qui pourra être appliquée sur les substances chimiques et à la surveillance environnementale. Il s'agit d'un essai *in vivo* de court-terme réalisé sur des embryons de poisson zèbre permettant de quantifier l'activité oestrogénique des substances chimiques. Celui-ci a été approuvé et publié en juin 2021 comme ligne directrice (TG 250) par l'OCDE sur proposition française. C'est aussi dans ce cadre que l'Ineris et l'Office Français de la Biodiversité (OFB) ont mis en place en 2017 un groupe de travail « Bioessais » au titre du programme d'activité du consortium Aquaref, visant à développer et à promouvoir la surveillance des effets biologiques de la contamination chimique, notamment pour la détection de différentes activités de perturbation endocrinienne dans l'eau et les milieux aquatiques. Ce groupe de travail, qui recense les méthodes disponibles (bioessais *in vitro* et *in vivo*) et identifie les plus pertinentes selon une série de critères d'évaluation scientifiques et technico-économiques, lance désormais un travail de priorisation des bioessais à appliquer selon différents scénarios d'utilisation (i.e. évaluation de la qualité des effluents aqueux, impact des rejets sur les milieux récepteurs, surveillance de la qualité « chimique » des eaux de surface).

Concernant les sols, la présence de substances chimiques, parmi lesquelles des perturbateurs endocriniens, est étudiée dans le cadre du Réseau de Mesure de la Qualité des Sols (RMQS). Si ces données existantes restent à valoriser, certaines substances font d'ores et déjà l'objet d'un suivi rapproché. C'est par exemple le cas des composés perfluorés (PFAS) pour lesquels le Bureau de Recherches Géologiques et Minières (BRGM) a finalisé un rapport faisant un état de l'art des connaissances de ces substances et de leur présence dans les sites et sols pollués⁸. Publié en décembre 2020, ce rapport rappelle que la présence des PFAS dans les sols est bien moins renseignée que dans les autres milieux, et renseigne les milieux affectés (sols, eaux de surface, eaux souterraines, sédiments, boues...) selon les sources. Ainsi, l'utilisation de mousses (aires d'entraînement anti-incendie et incendie) serait la première cause de présence de PFAS dans les milieux récepteurs. A noter que la réglementation actuelle prévoit d'ores et déjà l'interdiction de certaines sous-familles des PFAS (PFOS : acide perfluorooctanesulfonique et, à compter du 4 juillet 2025, PFOA : acide perfluorooctanoïque) et que des projets de textes sont en cours de préparation aux niveaux international et européen afin d'étendre les mesures d'interdiction et de restriction des utilisations des PFAS. Le rapport du BRGM met également en évidence le fait que les sites de production des PFAS et l'épandage des boues d'épuration représentent deux autres principales sources de pollution des sols par ces substances.

⁷ Anses, Rapport d'appui scientifique et technique révisé « Groupe de travail Pesticides dans l'air (accompagnement CNEP) » Tableau 35, annexe 10

⁸ « Les composés alkyls poly/per fluorés. Etat de l'art et enjeux dans un contexte SSP » BRGM/RP-69594-FR, décembre 2020. Rapport disponible via le lien suivant : <https://infoterre.brgm.fr/rapports/RP-69594-FR.pdf>

- **RENFORCER LES CONNAISSANCES EN MATIERE D'EXPOSITION DES POPULATIONS AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS**

Afin de comprendre les évolutions et de se donner les moyens d'agir efficacement sur les expositions, il est nécessaire d'explicitier les relations entre exposition et imprégnation. Pour cela, l'Ineris s'est notamment intéressé au lien entre la concentration du bisphénol A (BPA) dans les urines et l'exposition. L'exposition au BPA pour deux cohortes françaises (Elfe⁹ et Esteban¹⁰) a ainsi été estimée à partir des concentration en BPA urinaire grâce à la modélisation « Physiologically Based Pharmacokinetic » (dite « PBPK »).

L'alimentation étant potentiellement une source importante d'exposition aux perturbateurs endocriniens, la SNPE 2 prévoit, dans le cadre de la troisième Etude de l'Alimentation Totale (EAT3) menée par l'Anses, une évaluation du niveau de contamination des denrées alimentaires par un grand nombre de substances et une analyse des risques lié à l'exposition de la population à ces substances. De nombreux perturbateurs endocriniens, dont les bisphénols A, F, S, M, B, les phtalates, les PFAS, les dioxines et furanes font partie de la liste des 300 substances sélectionnées pour l'EAT3. Si certains perturbateurs endocriniens avaient déjà été analysés dans les précédentes EAT, le caractère perturbateur endocrinien des substances a constitué un critère de priorisation pour cette nouvelle étude. L'échantillonnage représentatif de la consommation alimentaire moyenne de la population a débuté au mois de mai 2021, pour une durée d'un an. L'ensemble des produits alimentaires consommés par les français y sera représenté (fruits, légumes, poissons, viandes, produits transformés, conserves...). Les premières analyses seront menées à partir de septembre/octobre 2022 et les premiers résultats sont attendus à compter de 2023.

- **CONNAITRE L'IMPACT DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS SUR LA BIODIVERSITÉ**

L'impact des perturbateurs endocriniens sur les milieux et la biodiversité est encore mal connu et doit être étudié plus en profondeur.

L'OFB et l'Ineris ont en ce sens lancé une étude dont le but est de valider le critère de l'intersexualité comme biomarqueur de la perturbation endocrinienne chez les poissons d'eau douce. Une cartographie du phénomène d'intersexualité dans les cours d'eau français a été finalisée en 2019 suite au prélèvement et à l'analyse histologique de plusieurs espèces de poissons sur 234 sites à l'échelle du territoire national (hors départements et régions d'Outre-Mer - DROM). Des investigations environnementales complémentaires sur les sites présentant un taux d'intersexualité élevé sont en cours afin d'identifier des familles de substances chimiques potentiellement responsables des effets observés. Ces déploiements se feront à compter de 2021, à raison de 4 sites investigués par an.

Enfin, une étude lancée par l'OFB en novembre 2020 doit permettre d'identifier les lacunes dans les connaissances des effets des perturbateurs endocriniens sur la faune sauvage. Elle a pour objectif de cibler les thématiques où les connaissances sont à développer. Elle consiste en un travail d'enquête auprès d'experts et de chercheurs actifs sur cette problématique, ainsi qu'en une recherche bibliographique permettant de réaliser une cartographie des connaissances récemment acquises dans ce domaine (réalisation d'une carte systématique simplifiée). Le travail d'enquête réalisé auprès de plus de 40 scientifiques, dont les premiers résultats pointent des lacunes de connaissances des effets des perturbateurs endocriniens pour certains groupes taxonomiques (invertébrés, vertébrés terrestres), une connaissance limitée de l'imprégnation du milieu et des espèces terrestres, des mécanismes d'action décrits pour quelques voies hormonales seulement et pour quelques espèces modèles peu

⁹ Etude ayant pour but de mieux connaître les facteurs pouvant avoir une influence sur le développement physique et psychologique de l'enfant, sur sa santé et sa socialisation.

¹⁰ Etude de santé sur l'environnement, visant notamment à mesurer l'exposition de la population à certaines substances

représentatives de la faune sauvage, et plus généralement un manque d'études de terrain ciblant les effets sur les populations, est actuellement en cours de consolidation.

Perspectives :

La publication de la liste de substances d'intérêt en raison de leur potentiel caractère de perturbateur endocrinien par l'Anses facilitera le ciblage et permettra l'accélération de la recherche de ces substances dans les milieux. Egalement, grâce à la publication de la liste des substances catégorisées, présentant des propriétés de perturbation endocrinienne avérées, présumées ou suspectées, des substances non réglementées présentant des propriétés de perturbation endocrinienne avérées seront ciblées et des méthodes d'analyses développées en vue de réaliser des analyses exploratoires sur des produits de grande consommation destinés à des populations sensibles (jouets destinés aux enfants de moins de trois ans) pour y chercher ces substances. De même, les produits de grande consommation nécessitant, pour leur fabrication, des substances perturbatrices endocriniennes non couvertes par des restrictions et pouvant exposer les populations, seront recensés afin de les surveiller, de proposer des listes de substances à réglementer, voire de susciter de la part d'industriels des engagements volontaires concernant le retrait de ces substances. Enfin, il sera également possible d'indiquer si les substances analysées dans les sols dans le cadre du Réseau de Mesure de la Qualité des Sols ont un caractère de perturbateur endocrinien. Si nécessaire, de nouvelles analyses pourront être réalisées.

Les campagnes exploratoires dans l'air, ainsi que la surveillance des milieux aquatiques, en particulier concernant les rejets de certains secteurs d'activité industrielle, poursuivront quant à elles leur déploiement. Une fois les premiers résultats disponibles, l'enjeu sera d'adapter la gestion des milieux afin d'y limiter la présence de perturbateurs endocriniens. La SNPE 2 prévoit l'évolution des méthodologies d'élaboration des normes de qualité environnementale (NQE) et valeurs guides environnementales (VGE) concernant des substances chimiques à enjeu pour la Directive cadre sur l'eau permettant de tenir compte des propriétés de perturbation endocrinienne de ces substances. Une méthodologie est en cours d'élaboration par l'Ineris, dans le cadre d'un partenariat avec l'OFB en vue d'une application réglementaire concernant en premier lieu les polluants spécifiques de l'état écologique (PSEE).

Concernant les sols, la synthèse réalisée sur les composés perfluorés permettra d'actualiser la matrice activité-polluant, qui fait le lien entre une activité industrielle et une émission potentielle. Une note de synthèse à destination des inspecteurs des installations classées, visant à les informer sur ces substances et à émettre, à la fin de l'année 2021, des recommandations quant à leur gestion, sera également publiée par le Bureau de recherches géologiques et minières (BRGM). Enfin, les données sur la présence de perturbateurs endocriniens dans les sols feront l'objet d'une catégorie particulière au sein du portail de données du Gis Sol¹¹, groupement d'intérêt scientifique en charge du système d'information sur les sols français.

Egalement, les études visant à expliciter la relation entre exposition et imprégnation se poursuivront. En effet, une mise à jour et un développement de la revue des modèles PBPK spécifiques aux femmes enceintes est en cours afin de recenser les modèles génériques disponibles permettant d'expliquer la relation entre exposition et imprégnation. Une autre revue, applicable cette fois aux jeunes enfants, a également été initiée par l'Ineris.

Enfin, il est essentiel d'assurer une coordination entre agences et un partage des connaissances pour une meilleure gestion des milieux. Pour cela, des échanges vont être organisés entre plusieurs organismes (Ineris, Anses, OFB, BRGM, IFREMER¹² ...) pour prévoir l'élaboration d'un inventaire de données d'imprégnation des divers milieux. Il est également prévu d'élargir cette réflexion dans le cadre du partenariat européen PARC ("European Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals"), en cours de préparation par l'Anses et ses partenaires français et européen pour faire avancer la recherche, partager les connaissances et améliorer les outils d'évaluation des risques liés aux substances

¹¹ <https://www.gissol.fr/donnees>

¹² Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer

chimiques. Le lancement de PARC est prévu en 2022. Le programme de travail de ce partenariat inclut des projets relatifs à la surveillance des substances dans l'environnement et un inventaire des substances d'intérêt est actuellement en cours d'élaboration. Les perturbateurs endocriniens pourraient constituer un cas d'étude pour la construction de cet inventaire. Au niveau national, les perturbateurs endocriniens ont été identifiés comme l'une des priorités pour le programme PARC.

En lien avec le PNSE 4, la SNPE 2 prévoit également la création d'un espace commun facilitant l'accès aux données de santé environnement. Dans cet objectif, une plateforme, le « Green Data for Health », est actuellement en phase de préfiguration.

Actions
32 à 34

HARMONISER LA REGLEMENTATION EUROPEENNE QUI S'APPLIQUE AUX OBJETS DU QUOTIDIEN

Contexte et objectifs :

L'exposition aux perturbateurs endocriniens peut provenir de différentes sources. Il existe différentes approches réglementaires pour gérer les risques posés par les perturbateurs endocriniens, car les réglementations sectorielles ont été élaborées à des moments différents et selon des approches avec des considérations parfois spécifiques. A noter qu'à l'heure actuelle, les perturbateurs endocriniens ne sont pris en compte qu'au sein des règlements européens sur les produits phytopharmaceutiques, biocides et REACH, lesquels prévoient des mesures d'interdiction et de restriction. Cela soulève des questions quant à la cohérence globale du cadre juridique de l'Union européenne régissant les perturbateurs endocriniens. Pour mieux protéger l'environnement et la population, il est essentiel d'harmoniser et de renforcer la réglementation européenne sur les perturbateurs endocriniens. Cela passe par l'adoption d'une définition des perturbateurs endocriniens commune à tous les règlements et qui définit des catégories en fonction du niveau de preuve scientifique, comme c'est le cas pour les substances cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction. Cela passe aussi par un principe d'interdiction de ces substances dans toutes les réglementations, sauf pour des usages dits essentiels (NB : la stratégie européenne sur les produits chimiques prévoit que cette notion d'usages essentiels soit précisément définie ; les travaux ont débuté au niveau européen sur ce sujet). La France est mobilisée sur ces deux axes et soutient une approche réglementaire permettant de réduire au maximum l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

La SNPE 2 s'inscrit pleinement dans le cadre européen et a pour objectif de le faire évoluer pour renforcer la prise en compte des perturbateurs endocriniens dans toutes les réglementations sur les produits chimiques et s'assurer que ces substances soient rapidement sorties du marché, via notamment la réalisation de contrôles des produits mis sur le marché et importés.

Avancées :

- AVANCÉES DES TRAVAUX COMMUNAUTAIRES

Le 7 novembre 2018, la Commission a présenté sa communication sur les perturbateurs endocriniens (intitulée « Vers un cadre complet de l'Union européenne en matière de perturbateurs endocriniens ») et ainsi mis à jour son approche stratégique sur ces substances pour les années à venir. L'une des actions structurantes lancée après cette communication a été l'évaluation exhaustive de la législation applicable aux perturbateurs endocriniens (bilan de qualité ou "fitness check") visant à déterminer si la législation actuelle répond aux objectifs de protection de la santé humaine et de l'environnement. Les

autorités françaises ont contribué à ces travaux en répondant de manière détaillée à la consultation du public.

A l'été 2020, la Commission européenne a mis à la consultation du public sa feuille de route sur les produits chimiques en vue de la publication d'une stratégie européenne sur les produits chimiques durables, déclinaison du Pacte vert européen qui vise l'objectif d'un environnement exempt de pollution.

Les autorités françaises, sous l'impulsion du ministère de la Transition écologique, ont contribué à cette consultation en faisant des propositions détaillées pour un cadre européen rénové et plus protecteur de la santé et de l'environnement. Ces propositions sont consultables sur le site internet du ministère de la Transition écologique.¹³

Les ministres de 10 pays européens ambitieux en matière de produits chimiques (dits pays du "groupe REACH-UP"), dont la ministre française de la Transition écologique, ont également adressé un courrier aux Commissaires pour insister sur l'importance d'une stratégie à la hauteur des enjeux.

En septembre 2020, les ministres du groupe REACH-UP ont publié une tribune pour appeler une nouvelle fois la Commission européenne à prendre des actions fortes et concrètes sur le sujet des produits chimiques. Cette tribune a été reprise dans les médias européens comme Politico.

Le 14 octobre 2020, la Commission européenne a publié sa stratégie sur les produits chimiques durables et le résultat de son bilan de qualité sur les perturbateurs endocriniens. La stratégie et son plan d'actions prennent en compte les résultats du bilan de qualité et prévoient un certain nombre d'avancées sur les perturbateurs endocriniens qui correspondent à des demandes de longue date des autorités françaises, portées au travers de ses stratégies nationales sur les perturbateurs endocriniens, notamment :

- La nécessité d'obtenir rapidement une définition transversale des perturbateurs endocriniens qui s'applique à tous les secteurs pertinents ;
- Un principe d'interdiction des substances dangereuses (dont les perturbateurs endocriniens) dans les produits de consommation courante, sauf rares dérogations pour des usages essentiels ;
- La révision du règlement REACH notamment pour prendre en compte la notion de "mélange" de substances chimiques et donc d'effets cocktails.

Le 15 mars 2021, le Conseil de l'Union européenne a adopté des conclusions sur la stratégie sur les produits chimiques qui donnent un mandat précis et fixent des objectifs clairs à la Commission européenne s'agissant notamment des perturbateurs endocriniens.

Les discussions ont d'ores et déjà commencé avec les Etats-membres et les parties prenantes afin d'acter rapidement une définition transversale des perturbateurs endocriniens dans le règlement européen CLP relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges. Les autorités françaises vont continuer à se mobiliser pour faire des propositions concrètes visant à atteindre les objectifs affichés.

Concernant les produits phytopharmaceutiques, le Règlement (UE) 2021/383 de la commission du 3 mars 2021 modifie l'annexe III du règlement (CE) no 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil et fixe la liste de coformulants ne pouvant pas entrer dans la composition des produits phytopharmaceutiques dont un certain nombre d'entre eux ont des effets de perturbation endocrinienne. L'Anse travaille à l'identification des produits concernés pour les retirer du marché dans les délais prévus.

¹³ <https://www.ecologie.gouv.fr/strategie-nationale-sur-perturbateurs-endocriniens>

• CONTRÔLES DES PRODUITS PAR LES AUTORITÉS

Les autorités se mobilisent aussi pour veiller au respect du cadre réglementaire existant, et effectuent à ce titre de nombreux contrôles. Les contrôles menés par la Direction Générale des douanes et droits indirects (DGDDI) ont ainsi permis de détecter certains perturbateurs endocriniens ou substances suspectées de l'être encadrés par la réglementation européenne tels que du cyclopentasiloxane, du cyclotétrasiloxane, des parabènes, du triclosan et du triclocarban dans des produits cosmétiques ainsi que du cadmium dans de la bijouterie fantaisie. Les situations de non-conformités constatées au titre du règlement REACH ont donné lieu à des destructions ou des réexportations des produits concernés, assorties de sanctions. Le DEHP (phtalate) et le bisphénol A ont également été recherchés dans les analyses portant sur les jouets mais n'ont pas été détectés.

Au titre de la surveillance des marchés, la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) poursuit également son action de contrôle des risques émergents, tels que les perturbateurs endocriniens, sur les produits alimentaires et non-alimentaires.

Les substances susceptibles de faire l'objet de contrôles par la DGCCRF au titre de cette action sont des substances reconnues pour leurs propriétés de « perturbation endocrinienne pour l'homme » sans controverse, au titre des réglementations européennes sur les produits chimiques. Les contrôles de la DGCCRF dans ce domaine sont réalisés dans le cadre de sa programmation annuelle des contrôles, et font l'objet d'un ciblage en amont dépendant de plusieurs facteurs (réglementation spécifique, substances, types de produits, résultats passés, nombre de prélèvements réalisés...). En particulier, pour qu'une substance fasse l'objet d'une recherche analytique dans un produit, il faut ainsi qu'elle soit réglementée dans ledit produit.

Ainsi, au titre de l'année 2020, la DGCCRF a veillé au respect de la réglementation applicable aux jouets concernant le BPA, le butylparaben ainsi que plusieurs phtalates. Ces contrôles ont notamment permis de détecter un échantillon parmi les 38 analysés ne respectant pas le seuil réglementaire relatif à la teneur en BPA et 4 échantillons parmi les 136 analysés ne respectant pas le seuil réglementaire relatif à la teneur en une substance de la famille des phtalates.

La DGCCRF a également mené ce type de contrôles pour les matériaux au contact des denrées alimentaires. Parmi les échantillons contrôlés, 3 parmi 9 échantillons analysés étaient non conformes à la réglementation concernant les phtalates, et 7 parmi 81 échantillons analysés étaient non conformes à la réglementation concernant le BPA.

Plus de précisions sur le nombre de contrôles effectués et sur la nature des substances analysées sont apportées en annexe 1 du présent bilan.

Les enquêtes réalisées par les services de la DGCCRF ont conduit, pour chaque non-conformité et selon les cas (existence ou non d'un stock, effectivité de la mise sur le marché des produits...), à prendre des mesures proportionnées : rédaction d'un procès-verbal, retrait des produits, rappel des produits, destruction des produits.

Perspectives :

L'adoption d'un nouveau cadre réglementaire européen sur les perturbateurs endocriniens permettra de limiter au maximum l'exposition des populations à ces substances en les interdisant dans les produits de consommation sauf pour des usages essentiels.

La France poursuivra sa mobilisation sur ces sujets lors de la Présidence de l'Union européenne au premier semestre 2022.

Enfin, le contrôle des produits par les autorités se poursuivra. La DGDDI prévoit en 2021 de cibler ses contrôles sur la recherche de perturbateurs endocriniens dans les gels douches, les colles, les crèmes solaires, les chaussures en cuir, les montres, les dentifrices, les produits capillaires et la bijouterie fantaisie.

L'évaluation des substances issues de la liste de substances d'intérêt pour leur potentiel caractère de perturbateur endocrinien permettra également d'alimenter le cadre réglementaire et d'effectuer des contrôles plus ciblés.

Contexte et objectifs :

La mise sur le marché d'alternatives sûres est essentielle car elle permet de substituer rapidement les substances dangereuses présentes dans les produits et processus de fabrication. Remplacer les perturbateurs endocriniens permet de plus pour les entreprises d'effectuer des économies de temps et d'effort dans la gestion des risques liés à leur utilisation. Elles peuvent donc y trouver un intérêt important, d'autant plus que la substitution est moteur d'innovation pour l'industrie.

Avancées :

Pour répondre à cet objectif de substitution, la SNPE 2 prévoit une mobilisation des entreprises vers une démarche d'innovation. Ainsi, la thématique de la substitution des perturbateurs endocriniens a été intégrée à des appels à projets. Dans le cadre du plan « France relance », la Direction Générale des Entreprises a par exemple intégré dans son appel à projets « Résilience », doté d'une enveloppe totale de 600 millions d'euros, un sujet sur la substitution des substances dangereuses, dont les perturbateurs endocriniens, par les secteurs fournissant des intrants essentiels à l'industrie. Le projet de l'entreprise Valspar (Tournus, Saône-et-Loire) a ainsi pu être financé à hauteur de 4 millions d'euros. Ce projet a pour objectif d'introduire une technologie de rupture pour le marché des vernis intérieurs pour l'emballage alimentaire (cannettes de boisson et boîtes de conserve) en vue de répondre aux attentes des consommateurs et du législateur sur l'inertie des matériaux en développant une alternative aux perturbateurs endocriniens.

La mobilisation des pôles de compétitivité, des centres techniques industriels (CTI) et de certains centres de recherche et développement (R&D) est également en cours afin de sensibiliser l'écosystème territorial de l'innovation aux leviers et aux freins en matière de substitution. Se rapprocher ainsi des acteurs permet de mieux cibler leurs besoins, et de leur proposer les solutions les plus adaptées pour les accompagner dans leurs démarches de substitution. Une réunion d'échange entre plusieurs pôles de compétitivité, CTI et acteurs de la R&D s'est tenue début avril 2021 avec l'appui de la région Auvergne-Rhône-Alpes, première région française de production chimique, afin de sensibiliser les acteurs et partager les retours d'expérience de certains industriels s'étant lancés dans la substitution de substances à caractère PE.

Enfin, pour aider les entreprises à s'engager dans une démarche de recherche d'alternatives :

- Le guide méthodologique pratique d'évaluation des solutions de substitution, élaboré par l'Ineris et le Mouvement des entreprises de France (Medef) et publié en 2018, a été diffusé par les ministères chargés de l'Economie, des Finances et de la Relance et de la Transition écologique via leur site internet respectif. Ce guide met à disposition des entreprises une méthode pour les aider à comparer les différentes alternatives potentielles et à identifier un substitut. Il présente ainsi l'ensemble des étapes conduisant à la qualification finale des options de substitution.
- L'Ineris a créé un site internet d'information dédié au sujet de la substitution (<https://substitution.ineris.fr/fr>). Actuellement, le site met à disposition des informations fournies par les entreprises sur les alternatives disponibles pour trois familles de substances : les bisphénols, les phtalates, les alkylphénols éthoxylés et prochainement sur les substances poly- et perfluorées (PFAS)

- L'étude des enjeux de substitution par l'Ineris se poursuit dans le cadre de la réalisation de fiches technico-économiques (récemment le cyclosiloxane D4, glyphosate, etc.) disponibles sur son Portail substances chimiques, et d'études sectorielles (traitement du bois).

Perspectives :

Sur la base du retour d'expérience de ces démarches de sensibilisation, l'opportunité de mettre en place un appel à manifestation d'intérêt (AMI), par le biais duquel les parties prenantes peuvent préciser leurs projets et leurs besoins de financement ou de soutien, pourrait être étudiée par la Direction Générale des Entreprises. Cet AMI permettrait de faire émerger les projets potentiels sur la substitution, de les sélectionner et de leur apporter le soutien adéquat en vue de leur mise en œuvre.

Dans le cadre d'une initiative lancée par l'ECHA, l'Ineris a décidé d'organiser un workshop dédié à la substitution dans le secteur du textile. Repoussé en raison des aléas liés à la crise sanitaire, celui-ci n'a pu se réunir, et a été reprogrammé en novembre 2021. Egalement, le site sur la substitution gérée par l'Ineris (substitution.ineris.fr) sera enrichi d'un volet consacré aux substances poly- et perfluorés (PFAS).

Une fois les perturbateurs endocriniens identifiés, des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) et/ou des indicateurs biologiques d'expositions pourront être établis. En effet, l'activité professionnelle est une voie importante d'exposition aux substances dangereuses qui peuvent avoir des conséquences sur la santé des travailleurs. L'instauration de VLEP permettra ainsi la mise en place de diverses stratégies de réduction des expositions (ventilation, protections individuelles...).

Axe 3 : Améliorer les connaissances

La stratégie vise à renforcer et accélérer la recherche afin de mieux identifier les perturbateurs endocriniens, mieux comprendre leurs modes d'action, renforcer la surveillance des milieux, la surveillance sanitaire et le développement de l'approche clinique.

Actions
41 et 42

ACCELERER LA RECHERCHE

Contexte et objectifs :

Depuis les années 90 et la mise en évidence du phénomène de perturbation endocrinienne, la recherche a beaucoup progressé sur ces substances. Les Inspecteurs Généraux, dans leur bilan de la SNPE 1, notaient que la première stratégie avait eu un effet positif sur la structuration et la dynamique de la recherche française sur les perturbateurs endocriniens. Les défis sont encore nombreux (compréhension des mécanismes d'action, des effets, etc.) et la SNPE 2 fixe l'objectif d'accélérer la recherche (fondamentale, appliquée, translationnelle) sur ces substances. La stratégie prévoit notamment de créer une plateforme permettant d'accélérer la reconnaissance et la validation internationale des méthodes mises au point pour tester les activités PE et de renforcer et mieux coordonner les réseaux existants parmi les établissements de recherche spécialisés et les dispositifs de financement agissant dans ce domaine aux niveaux international, européen et national.

Avancées :

- MISE EN PLACE DE LA PLATEFORME D'ACCOMPAGNEMENT PEPPER

L'un des objectifs de la Commission européenne sur les perturbateurs endocriniens dans le cadre de la stratégie sur les produits chimiques est l'accélération du développement de méthodes pour pouvoir détecter des perturbateurs endocriniens. Aujourd'hui, il existe des méthodes validées internationalement, mais qui ne couvrent pas encore l'ensemble des mécanismes d'action de la perturbation endocrinienne (existent par exemple des méthodes qui permettent de mettre en évidence des effets sur la thyroïde, mais trop peu de méthodes pour mettre en évidence les effets sur le diabète ou d'autres pathologies). Sans méthode validée par les institutions internationales (OCDE par exemple), il est difficile de montrer de manière robuste qu'une substance est un perturbateur endocrinien et donc in fine de l'encadrer dans la réglementation.

Face à cette situation, plusieurs acteurs publics et privés se sont associés pour créer PEPPER (association lancée fin 2019), une plateforme de recherche publique-privée dont l'objectif est de réaliser une « pré-validation » des méthodes d'essai en toxicologie et écotoxicologie pertinentes pour caractériser des propriétés de perturbation endocrinienne. Pour cela, les membres, constitués en différents comités, s'assurent que les méthodes étudiées répondent à des critères de qualité, et de la construction des éléments de preuve requis par les instances qui effectuent une validation reconnue internationalement.

Le travail de l'association PEPPER consiste à :

- Identifier des méthodes développées par une entreprise ou un laboratoire ;
- Evaluer si ces méthodes présentent un fort potentiel de progrès ;

- Démontrer la même qualité de résultats dans différents laboratoires et produire un rapport scientifique ;
- Conseiller le porteur de chaque méthode pour transmettre aux instances internationales de validation sa méthode et le rapport scientifique qui permettra de la faire reconnaître.

Trois méthodes ont d'ores et déjà été choisies par le Comité sur l'Opportunité, et ont été présentées au Conseil Scientifique le 2 octobre 2020 :

- La première utilise des cellules placentaires humaines et vise à évaluer l'effet de l'exposition de la mère pendant la grossesse ;
- La deuxième étudie des effets de substances sur la synthèse des hormones, en utilisant des cellules surrénaliennes humaines ;
- La troisième utilise des larves de poissons zèbre et mesure la taille des adipocytes (cellule de stockage des lipides) pour identifier des substances favorisant des pathologies telles que l'obésité.

Des groupes de validation composés d'experts scientifiques, dont le rôle est de suivre l'avancée du processus de prévalidation et de statuer sur leur succès ou leur échec, ont été mis en place et se sont réunis pour la première fois au mois de février 2021. Composés de membres du Conseil Scientifique, de biologistes et d'experts sur le processus de validation en tant que tel, ces groupes ont effectué l'examen critique des procédures d'essai et du « plan d'expérience » de la prévalidation.

Enfin, le rayonnement de cette plateforme au-delà des frontières à l'échelle européenne constitue elle aussi une réelle avancée. En effet, la participation d'acteurs européens s'est concrétisée à plusieurs niveaux. Des agences internationales telles que le Centre européen pour la validation des méthodes alternatives (ECVAM), l'ECHA et l'OCDE, ainsi que l'Allemagne, la Suède et les Pays Bas sont par exemple représentés au sein du Comité sur l'Opportunité de l'association. Des chercheurs européens siègent également au Conseil Scientifique ou participent aux groupes de validation.

• RENFORCEMENT DE LA COORDINATION NATIONALE

L'accélération de la recherche passe également par le financement de projets visant à progresser sur les connaissances sur les perturbateurs endocriniens. La Direction Générale de la Recherche et de l'Innovation (DGRI) du ministère de la recherche et le Commissariat général du développement durable (CGDD) du ministère de la Transition écologique dressent dans une note dédiée, figurant en annexe 2 du présent bilan, un état des lieux de la recherche sur les perturbateurs endocriniens en France et au niveau européen. Les sources de financement des projets de recherche sur les perturbateurs endocriniens, dont l'Agence nationale de la recherche (ANR) et le programme national de recherche environnement santé travail (PNR EST) de l'Anses ainsi que les thématiques des projets financés sont précisées. Il convient également de noter l'accroissement de la thématique « qualité de l'environnement et son impact sur la santé humaine » dans les programmes de recherche européens. On peut notamment citer :

- Le programme Horizon Europe, et une méta-organisation sous l'égide du JRC, le centre commun de Recherche de la Commission Européenne
- Deux réseaux de projets importants, l'un sur un « human exposome network », l'autre sur les méthodologies et tests pour détecter des perturbateurs endocriniens qui ont mobilisé 150 M€ de la Commission. La France est très présente dans ces réseaux.

Ces différents programmes de recherche et appels à projets ont notamment permis de financer des projets concernant :

- La caractérisation des expositions aux perturbateurs endocriniens : des études ont par exemple mis en avant un potentiel d'exposition fœtale au bisphénol S similaire à celui du bisphénol A ;

- La compréhension de leur mécanisme d'action : les projets financés ont en particulier souligné la multiplicité des modes de perturbation endocrinienne des bisphénols ;
- L'identification des effets : des travaux qui ont notamment porté sur les bisphénols A, F et S ont révélé des liens, chez la souris, entre une exposition à ces bisphénols et un affaiblissement des fonctions immunitaires.

Perspectives :

Concernant la plateforme Pepper, les opérations de terrain visant à s'assurer de la transférabilité des méthodes en s'appuyant sur des laboratoires intéressés pour participer à la pré-validation vont désormais être lancées dans la perspective de soumettre la validation de ces méthodes à l'OCDE. Dès octobre 2021, un nouveau cycle de sélection par Pepper débutera, avec un choix de trois autres méthodes par le comité sur l'opportunité. La concrétisation des premiers travaux de la plateforme permettra de contribuer à son rayonnement en France et dans le reste de l'Europe et de renforcer son attractivité vis-à-vis de nouveaux acteurs économiques.

Malgré les résultats obtenus grâce aux différents programmes de financement de la recherche, les défis en termes de connaissances restent nombreux, que ce soit pour la santé humaine et les écosystèmes. Il est en effet nécessaire d'acquérir des connaissances plus approfondies sur de nouvelles substances, comme certains additifs ou substituts aux substances interdites, d'étudier les effets des perturbateurs endocriniens sur d'autres fonctions cibles que le système reproductif et d'améliorer l'évaluation des effets déjà connus (relations dose-réponse non monotones, effet cocktail, effet transgénérationnel...). Egalement, de nouveaux projets de recherche viseront à caractériser finement les expositions, par le biais notamment du développement de biomarqueurs.

Enfin, il est important que la structuration de la recherche européenne autour de la Commission se poursuive. Dans ce cadre, la France s'est positionnée pour coordonner, via l'Anses, un important partenariat dénommé « PARC » sur l'évaluation des risques chimiques pour la santé et pour l'environnement et qui bénéficiera d'un support de la Commission de l'ordre de 200 M€.

**Actions
43 à 50**

SURVEILLER LES INDICATEURS SANITAIRES ET DEVELOPPER DES DONNEES D'IMPREGNATION DE LA POPULATION

Contexte et objectifs :

La SNPE 2 prévoit de renforcer la surveillance des indicateurs de santé reproductive (le cancer de la prostate, le cancer du sein, la proportion de garçons/filles à la naissance (sex-ratio), l'endométriose, les fibromes utérins, les indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire, la puberté précoce) définis dans le cadre de la première stratégie et de développer la surveillance d'autres indicateurs sanitaires en lien avec l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

Avancées :

Dans la continuité des travaux déjà initiés dans le cadre de la SNPE 1, Santé publique France a poursuivi la surveillance épidémiologique nationale de certains indicateurs de la santé reproductive, avec notamment la publication en mars 2021 des variations spatiotemporelles du risque de cryptorchidies

(ou non descente/présence des testicules dans le scrotum) opérées en France¹⁴. Cette pathologie à l'étiologie encore mal connue, peut être liée à une perturbation des hormones mâles ou résulter d'un retard de développement intra-utérin ou d'une prématurité.

Afin de définir les nouvelles modalités du programme national de biosurveillance, Santé publique France a souhaité lancer une concertation d'experts en constituant un comité d'appui thématique intégrant plusieurs partenaires et acteurs essentiels dans le domaine de la biosurveillance, en France et à l'international (l'Anses, le Laboratoire d'études et de recherche en environnement et santé (Leres), l'Institut de recherche en santé, environnement et travail (IRSET), l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS), l'Ineris, Santé Canada, etc.). Ce comité a pour but de répondre à deux objectifs stratégiques :

- Caractériser et développer le cadre de production des données de biosurveillance françaises ;
- Définir une stratégie opérationnelle de valorisation des données de biosurveillance.

Perspectives :

La surveillance des indicateurs de santé reproductive va se poursuivre : les données concernant ces indicateurs sont en cours de mise à jour (fibrome utérin, endométriose, puberté précoce et le sex-ratio) et feront l'objet de publication jusqu'en 2022.

Par ailleurs, Santé Publique France étudie la pertinence et la faisabilité d'élargir cette surveillance à d'autres indicateurs de santé en lien avec l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Ce travail de priorisation est basé sur une consultation large d'experts via la méthode de consensus Delphi pour viser une convergence sur le poids des preuves, l'intérêt épidémiologique de mettre en place une surveillance de nouveaux indicateurs, et les préoccupations sociétales. A l'issue de cette consultation internationale d'experts, qui devrait débuter courant 2021, les nouveaux indicateurs sanitaires devant faire l'objet d'une surveillance seront priorités d'ici 2022.

Concernant la construction du nouveau programme national de biosurveillance, la première réunion du comité s'est tenue au premier semestre 2021. Les suivantes devraient se dérouler jusqu'au premier semestre 2022 afin de lancer le nouveau programme en 2023.

¹⁴ Le Moal J, Gorla S, Guillet A, Rigou A, Chesneau J. Variations spatiotemporelles du risque de cryptorchidies opérées en France et hypothèses environnementales. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 42p. Disponible à partir de l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/variations-spatiotemporelles-du-risque-de-cryptorchidies-operees-en-france-et-hypotheses-environnementales.-synthese>

Annexe 1

Contrôles effectués au titre de 2020 par la DGCCRF

- Jouets :

Substance	Nombre d'échantillons analysés en 2020	Nombre d'échantillons non-conformes sur cette substance
Butyl 4-hydroxybenzoate (n°CAS : 94-26-8)	5	0
Dicyclohexyl phthalate (DCHP – n°CAS : 84-61-7)	64	0
4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A; BPA - n°CAS 80-05-7)	38	1
Diisobutyl phthalate (DIBP - n°CAS : 84-69-5)	136	0
Dibutyl phthalate (DBP – n°CAS : 84-74-2)	136	0
Bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP – n°CAS : 117-81-7)	136	4
Benzyl butyl phthalate (BBP – n°CAS : 85-68-7)	136	0

- Matériaux au contact des denrées alimentaires

Substance	Nombre d'échantillons analysés en 2020*	Nombre d'échantillons non-conformes sur cette substance
4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A; BPA - n°CAS 80-05-7)	81	7
Diisobutyl phthalate (DIBP n°CAS : 84-69-5)	3	1
Dibutyl phthalate (DBP – n°CAS : 84-74-2)	3	1
Bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP – n°CAS : 117-81-7)	3	1

*Les échantillons sont constitués de plusieurs unités identiques, il arrive que la non-conformité soit constatée sur une seule unité.

Annexe 2

Note DGRI / CGDD – Janvier 2021



GOUVERNEMENT

Liberté
Égalité
Fraternité

Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation – Direction générale de la recherche et de l'innovation – Service de la stratégie de la recherche et de l'innovation **Ministère de la transition écologique** – Commissariat général au développement durable – Service de la recherche et de l'innovation :

État des lieux de la recherche sur les perturbateurs endocriniens en France

Contexte

Depuis 2014, la France s'est dotée d'une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (PE). Cette démarche a été renouvelée en 2019 avec la SNPE 2 qui, au travers de ses 50 actions, réaffirme ses priorités de formation et d'information, de protection de l'environnement et de la population, d'amélioration des connaissances. En particulier, l'action 42, pilotée par la DGRI et le CGDD, vise à :

- assurer une coordination pour soutenir la recherche et l'innovation sur les contaminants environnementaux, dont les perturbateurs endocriniens, en appui à la mise en œuvre des politiques publiques dans le cadre plus large de la thématique santé environnement ;
- assurer la lisibilité pour l'ensemble des parties prenantes des efforts de recherche et des avancées sur les perturbateurs endocriniens.

Un premier jalon de cette action consiste en un état des lieux de recherche sur les perturbateurs endocriniens, objet de la présente note.

Les sources de financement de la recherche

Les sources de financement des projets de recherche sur les perturbateurs endocriniens sont principalement l'ANR (Agence nationale de la recherche) et le PNR EST (programme national de recherche environnement santé travail) via leurs appels à projets génériques annuels, et les appels spécifiques du PNR PE (programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens).

Appels génériques de l'ANR

L'ANR porte depuis 2005, et sans discontinuité, des appels à projet de recherche dans le domaine santé-environnement et santé-travail, même si la structuration des appels a évolué (programmes SEST, CES, CESA, puis appel à projets générique ou AAPG). À partir de 2014, les thématiques en lien avec les orientations du PNSE (Plan national santé environnement) et notamment les recherches sur les perturbateurs endocriniens ont été développées au sein du comité contaminants, écosystèmes et santé (CES), dans lequel sont financés la majorité des projets sur les perturbateurs endocriniens intéressant la santé humaine et les écosystèmes. Le périmètre scientifique de cet axe de recherche couvre des projets de recherche, et notamment les approches pluridisciplinaires, contribuant à élargir les connaissances sur la caractérisation et le devenir des contaminants physiques, chimiques ou biologiques ainsi que leurs effets sur la santé humaine, animale et végétale et sur les écosystèmes en cohérence avec le concept « Eco Health ». Il inclut notamment des projets sur la caractérisation de l'exposome, les contaminants, la métrologie environnementale et humaine incluant les bio-indicateurs et biomarqueurs. Depuis 2007, les soumissions sont stables (une centaine de projets environ).

Entre 2005 et 2019, les appels génériques de l'ANR ont permis de financer 391 projets de recherche dans le champ général « santé environnement », dont 88 spécifiquement sur les perturbateurs endocriniens (66 dans le comité CES) pour un montant total d'aides de 35,5 M€.

Appels génériques du PNR EST

Depuis 2006, l'ANSES anime le programme national de recherche « environnement santé travail » (PNR EST) grâce aux crédits délégués par les Ministères en charge de l'environnement et du travail, et avec l'appui de co-financeurs comme l'ADEME, ITMO Cancer ou le plan ECOPHYTO. Ce programme de recherche se positionne en production de connaissances en appui aux politiques publiques de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. Le PNR EST s'appuie sur deux appels à projets de recherche lancés chaque année : un appel générique abordant de nombreux sujets de santé environnement (5 à 6 M€ par an) et un appel spécifique aux radio-fréquences (1,5 à 2 M€ par an). L'appel générique a toujours inclus des questions à la recherche dédiées aux perturbateurs endocriniens. De 2018 à 2020, pour pallier l'arrêt du programme spécifiquement dédié à la recherche sur les perturbateurs endocriniens porté par le Ministère en charge de l'environnement (cf. ci-après), le PNR EST a bénéficié d'une enveloppe

exceptionnelle de 2 M€ par an, du Ministère en charge de l'environnement, dédiée exclusivement à la recherche sur les perturbateurs endocriniens.

Le PNR EST a financé 73 projets spécifiques aux perturbateurs endocriniens sur la période 2006-2017, et 38 projets sur la période 2018-2020.

Appels spécifiques du PNR PE

Depuis 2005, le Ministère en charge de l'environnement pilote le programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNR PE). Par le caractère transversal et pluridisciplinaire des problématiques qu'il aborde, ce programme de recherche a vocation à rassembler des acteurs de différentes disciplines (biologie fondamentale, endocrinologie, neurologie, épidémiologie, toxicologie, écotoxicologie, écologie, sciences humaines et sociales...) et contribue à développer et à animer une communauté de chercheurs sur la thématique de la perturbation endocrinienne. Le programme ne lance plus d'appel depuis 2016, mais continue de suivre les derniers projets encore en cours de finalisation.

De 2005 à 2016, le PNR PE a permis de lancer 5 appels à projets de recherche spécifiques à la caractérisation et aux impacts des perturbateurs endocriniens, pour un montant total d'aides de 12 M€.

Appels spécifiques de l'ADEME

Outre le PNR EST, l'ADEME a ouvert plusieurs appels à projets susceptibles de pouvoir financer des projets de recherche sur les perturbateurs endocriniens. Certains concernent surtout les hypothèses de réduction ou de remplacements des intrants pour une meilleure durabilité et une moindre génération d'expositions, voire une meilleure gestion des sites pollués. Plus récemment son APR « Impacts » vise la description et l'analyse de l'effets des mélanges de polluants dont les perturbateurs endocriniens, via des expositions par l'air ou les sols sur la santé et les écosystèmes.

Appels à projets de l'IRESP et du PHRC

Le GIS (groupement d'intérêt scientifique) IRESP, Institut de Recherche en Santé Publique, lance également des appels à projets sur des thématiques très ouvertes en santé publique. Si l'impact de l'environnement sur la santé et les perturbateurs endocriniens ne sont en général pas cités explicitement dans les textes des appels à projet, la thématique très générale de la prévention et la promotion de la santé, ainsi que l'ouverture à des études très interdisciplinaires, laisse le champ ouvert à la soumission de tels projets.

Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique, géré par la DGOS, est géré sur la base d'appels à projets de recherche clinique non thématiques ; des projets sur la santé et l'environnement peuvent aussi y être déposés.

Cohortes de patients

Plusieurs cohortes en population, financées sur une durée longue, parfois dans le cadre du Plan Investissement d'Avenir en particulier dans le cadre d'Infrastructures de Recherche, ou parfois sur des sources ministérielles dont le PHRC (Programme hospitalier de recherche clinique), soutiennent la recherche sur le lien santé et environnement, avec occasionnellement des volets très spécifiques sur les perturbateurs endocriniens. D'autres cohortes moins ciblées développent cependant des bio-banques ou des éléments de caractérisation des populations qui pourraient être mis à disposition d'études spécifiques. L'INSERM et Santé Publique France sont des acteurs centraux pour ces cohortes.

Parmi les cohortes très significatives pour la recherche sur les perturbateurs endocriniens figurent ESTEBAN, ELFE, EDEN, SEPAGES, AGRICAN, PELAGIE, FERMAT, PHYTONER, TIMOUN. Plus généralistes, CONSTANCES, NUTRINET SANTE, RE-CO-NAI, PERINAT, E4N, Hope- EPI et COSET peuvent être considérés comme des supports, selon le type de question à poser. Plusieurs études gérées par l'INCA sur les liens environnement et cancer sont actuellement en cours, dont certaines dédiées à l'utilisation ou la proximité de l'usage de pesticides.

Plateforme PEPPER et développement de méthodologies pour caractériser le potentiel perturbateur endocrinien

Par le biais d'un financement par BPI France, et sous l'impulsion de l'INERIS, une infrastructure a été mise en place pour faciliter le développement de méthodologies à même de soutenir la caractérisation du risque de perturbation endocrinienne. Cette plateforme a référencé l'ensemble des modèles disponibles pour caractériser les perturbateurs endocriniens, validés par l'OCDE ou en cours de développement. Sur la base de l'avis d'un comité d'opportunité composé d'experts de différents horizons, elle a commencé à identifier parmi les méthodologies en cours de développement celles qui semblent avoir le meilleur potentiel pour être qualifiées et utilisées en routine dans une démarche OCDE ou un contexte de type REACH, et propose un support financier et scientifique pour accompagner des projets et les aider à arriver plus rapidement à un statut de méthode validée.

Les apports des projets de recherche financés

Sur le plan qualitatif, les projets financés abordaient principalement les thématiques suivantes :

- santé humaine, santé animale (organismes aquatiques, mammifères, oiseaux, insectes...) et les écosystèmes ;

- identification et quantification de différents contaminants dans plusieurs matrices biologiques (sérum, cordon, lait maternel...) et dans différents compartiments de l'environnement (eau, sol...);
- étude privilégiée de plusieurs contaminants : pesticides, bisphénols (A, S, F), phtalates, composés perfluorés, parabènes, hormones ;
- caractérisation de l'exposition et du transfert de la mère au fœtus et à l'enfant allaité ;
- identification des modes d'action au niveau moléculaire et cellulaire des contaminants ;
- étude privilégiée des effets sur le cancer, les fonctions de reproduction, les fonctions respiratoires, le métabolisme, le système nerveux et plus récemment le microbiote ;
- adossement des recherches aux données issues de cohortes (PELAGIE, Ti-Moun, PHYTONER).

Un colloque conjoint ANR / ANSES a été organisé le 8 juillet 2019 pour restituer plusieurs de ces projets. Quelques résultats phares peuvent être mis en avant :

- Sur la caractérisation des expositions aux perturbateurs endocriniens :
 - optimisation de la représentation des échantillons urinaires ;
 - potentiel d'exposition fœtale au bisphénol S similaire à celui du bisphénol A, même si les mécanismes toxico-cinétiques sont différents ;
 - transfert des bisphénols confirmé de la mère exposée au fœtus et à l'enfant allaité, mais variable selon les composés ;
- Sur la compréhension des mécanismes d'action :
 - action du MEHP (mono-2-éthylhexyl-phtalate) comme perturbateur endocrinien dans le placenta humain ;
 - multiplicité des modes de perturbation endocrinienne des bisphénols : caractère agoniste des récepteurs nucléaires aux œstrogènes, activité vis-à-vis d'un récepteur membranaire... ;
 - impact d'une exposition chronique à de faibles doses de bisphénol A sur les phases précoces d'initiation du cancer du sein et stimulation de l'agressivité cellulaire des cellules pré-cancéreuses ;
 - élimination de la chlordécone plus lente dans la prostate que dans la plupart des autres organes conduisant à son accumulation dans le tissu prostatique sain et plus spécifiquement dans les nodules tumoraux ;
- Sur l'identification des effets :
 - exposition alimentaire à un mélange de PBDE représentatif de conditions environnementales : perturbations de la reproduction chez les poissons exposés ; transfert maternel vers les œufs ; modifications significatives des réponses comportementales chez les larves sur quatre générations ;
 - exposition fœtale au BADGE (bisphénol A diglycidyl éther, fréquemment utilisé dans les résines époxy) chez la souris : altération de la différenciation fœtale des cellules germinales et altérations germinales chez l'adulte ;
 - exposition aux bisphénols A, F et S par voie transcutanée et orale de souris : affaiblissement des fonctions immunitaires protectrices et régulatrices intestinales et systémiques de la progéniture adulte femelle et mâle ;
 - exposition embryonnaire de têtards à de faibles concentrations de pesticides (amitrole et chlorpyrifos) : perte de mobilité à moyen terme et modifications morphologiques des cerveaux à long terme.

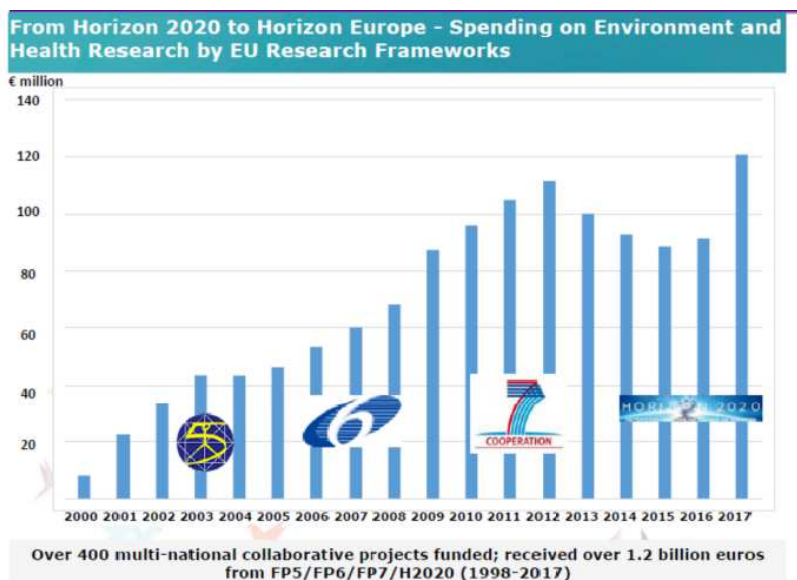
Les perspectives de recherche

Malgré ces résultats, les enjeux de recherche sur les perturbateurs endocriniens restent nombreux, pour la santé humaine et pour les écosystèmes :

- acquisition de connaissances sur de nouvelles substances : additifs utilisés dans les plastiques (et persistants dans les micro-plastiques), substituts aux substances interdites... ;
- étude de fonctions cibles autres que le système reproductif, le système nerveux et le métabolisme : par exemple, la croissance osseuse, les glandes surrénales, le système gastro-intestinal, le rythme circadien, la glande pinéale, le système cardiovasculaire, les marqueurs précoces d'effets sur les yeux ou les dents... ;
- approfondissement des mécanismes d'action, y compris les mécanismes moléculaires de la régulation épigénétique ;
- caractérisation fine des expositions : développement de biomarqueurs (y compris sur plusieurs générations), prise en compte des faibles doses, compréhension du rôle des fenêtres d'exposition... ;
- amélioration de l'évaluation des effets : relations dose-réponse non monotones, toxicité des substances en mélange, toxicologie des temps longs sur plusieurs années voire générations, fiabilisation de l'extrapolation à l'être humain des résultats sur animaux,
- mise au point de biomarqueurs environnementaux de l'exposition et des effets des PE dans les écosystèmes
- implication du rôle de la contamination par les PE des milieux aquatiques dulçaquicoles et marins et

État des lieux de la recherche sur les perturbateurs endocriniens au niveau européen

La thématique qualité de l'environnement et son impact sur la santé humaine fait partie depuis de nombreuses années des préoccupations de la Commission Européenne. La figure ci-dessous, issue de présentation par la Commission, souligne l'accroissement de la thématique dans les différents programmes depuis l'an 2000, via les programmes cadres FP5, FP6, FP7 et H2020.



Les chiffres présentés dans cette figure sont assez globaux, et recouvrent une variété importante de projets. La tendance est toutefois très nette : d'abord sur l'augmentation générale des budgets, et ensuite sur la progression de thématiques financées, qui évoluent clairement vers la facilitation de la recherche sur le lien direct entre environnement et santé.

La programmation H2020 a été marquée par la mise en place dans le cadre des grandes thématiques du défi sociétal 1 « Santé, challenge démographique et bien-être » d'une sous-thématique très explicite « Decoding the role of the environment, including climate change, for health and well-being » dans le programme de travail 2018-2020. La démarche de la Commission est de garder une vision assez globale, autour du thème générique de l'exposome. De plus, pour renforcer la coordination entre les différents acteurs, la Commission a développé avec le Centre Commun de Recherche (JRC) le montage de réseaux de projets entre eux, de façons à mieux coordonner les activités transverses et à permettre aux acteurs des différents projets de s'enrichir par leurs contributions respectives.

- En 2015, la Commission a lancé un appel PHC-04-2015 « Health promotion and disease prevention: improved inter-sector co-operation for environment and health based interventions » dans le cadre duquel 3 projets ont été retenus pour 17 M€ d'aides en global, qui sont assez génériques et auxquels la communauté de recherche française n'est pas associée.
- En 2016, un point d'étape majeur a été la mise en place d'un Programme Joint Européen sur le biomonitoring – la biosurveillance, nommé HBM4EU. La commission a doté ce projet de 50 M€, pour 25 M€ à mobiliser par les Etats Membres et Pays Associés. 109 partenaires de 26 pays se coordonnent autour de la thématique de la détection et de la quantification des contaminants chimiques dans les populations, ainsi que de l'approche pour en déterminer les impacts sur la base de la contamination mesurée. La France est très présente dans HBM4EU, en coordonnant plusieurs lots de travail, dont celui sur les activités de recherche, celui sur les contaminants émergents, et celui sur la pérennisation d'une biosurveillance. HBM4EU a surtout été l'occasion pour la création d'un « hub » de recherche français sur l'exposome et le biomonitoring, qui regroupe les 8 organismes actifs dans HBM4EU, à savoir ANSES, CEA, CNRS, INERIS, INRAE, INRS, INSERM, Santé Publique France, l'INSERM assurant la coordination de ce Hub. Le travail de ce hub est suivi par les ministères en charge de la Recherche, de la Santé, de l'Environnement, du Travail, et de l'Agriculture.
- En 2018, la Commission a financé à hauteur de 3 M€ un réseau pour développer les priorités pour une stratégie européenne de recherche sur la thématique santé – environnement – changement climatique. Le Réseau HERA (CSA), co-coordonné par la France via l'INSERM, regroupe 22 partenaires directs de 19 pays. HERA a déjà diffusé plusieurs documents, dont une version pré-finale d'un agenda de recherche actuellement ouverte à consultation.
- En 2018, la Commission a également financé une grappe de projets centrés sur « New testing and

screening methods to identify endocrine disrupting chemicals ». 8 projets ont été retenus, financés pour un total de 50 M€ par la Commission. Les acteurs de recherche français sont présents dans 7 de ces 8 projets, l'INSERM en coordonne un et est présente dans deux autres, les autres institutions partenaires réparties dans les différents projets sont l'ANSES, le CNRS, l'INRAE, l'ICM, l'INERIS et deux acteurs du secteur privé. Ces huit projets ont été regroupés sous l'égide et l'animation du JRC en une grappe de projets nommée CLUSTER EURION – European cluster to improve identification of endocrine disruptors. La première réunion annuelle de EURION a eu lieu à Paris en février 2020, et le prochain meeting annuel est prévu en janvier 2021 également à Paris.

- En 2019, un appel à projet sur une boîte à outils pour la caractérisation de l'exposome s'est concrétisé par le financement de 9 projets pour 106 M€ d'aides, qui ont formé la seconde grappe de projets animés par le JRC, le « HumanExposome Network », qui regroupe au total 126 groupes de recherches de 24 pays. Le lancement de ce réseau s'est effectué en février 2020. Les acteurs français sont présents dans 6 des 9 projets, dont encore une coordination par l'INSERM, et comme autres acteurs retenus ANSES, CNRS, IARC, Université de Paris et l'AP-HP.
- En 2020, deux autres appels à projets dans la thématique santé et environnement ont été lancés :
 - le premier sur la santé des citadins en lien avec environnement, climat, et facteurs socio-économiques, a retenu 6 projets pour 30 M€ d'aides environ, dont 4 ont des partenaires français dont l'AP-HP et Sorbonne Université ;
 - le second portait sur les micro- et les nano-plastiques dans l'environnement et leurs impacts sur la santé. Avec 30 M€ d'aides, 5 projets ont été financés dont 4 avec des partenaires français : CNRS, CEA, INSERM, université de Paris.

En bilan global, cela représente donc sur le volet correspondant au défi sociétal Santé, challenge démographique et bien-être du programme de travail H2020 7 lignes d'appels projets sur la thématique Santé et Environnement, qui ont mobilisé 286 M€ d'aides, dont 50 M€ spécifiquement ciblés sur les perturbateurs endocriniens. Il est important de souligner la mobilisation progressive des acteurs français et leur organisation, et leur participation de plus en plus importante dans les projets.

Cette structuration Européenne autour de la Commission se continue dans le programme Horizon Europe en cours de finalisation. La thématique Santé et Environnement figure en bonne place dans le programme stratégique global. Au sein du cluster Health, la seconde des 6 « destinations » qui structureront Horizon Europe est intitulée « Living and working in a health-promoting environment ». Une des premières actions, mise en place dès 2021, est la structuration d'un partenariat majeur intitulé PARC, dédié à l'évaluation des risques liés aux agents chimiques, avec un axe très fort sur le biomonitoring / la biosurveillance qui fait suite à HBM4EU. Ce partenariat devrait disposer d'un budget de 200 M€ de la Commission pour un budget équivalent mobilisé par les États-Membres et Pays Associés. L'ANSES devrait assurer la coordination de ce partenariat, et l'ensemble du Hub français créé autour de HBM4EU se mobilise et s'élargit pour couvrir l'ensemble des thématiques de ce nouveau partenariat au-delà de HBM4EU, en particulier une meilleure intégration du concept « One health ».



GOUVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*

www.ecologie.gouv.fr

www.solidarites-sante.gouv.fr
