

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

2018- 2019

N°

THESE

pour le DIPLOME D’ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 24 Octobre 2019

par

Legras Victor

Né(e) le 26 décembre 1993 à Rouen

En quoi les connaissances scientifiques et les dispositifs réglementaires existants permettent aux professionnels de santé de mettre en place une stratégie de prévention à l'exposition aux perturbateurs endocriniens ?

Président du jury : *Guerbet, Michel, Professeur en toxicologie à l'UFR Santé*

Membres du jury : *Bonvallot, Nathalie, Enseignante-chercheure en Toxicologie à l'EHESP*

Vérité, Philippe, Professeur en Chimie analytique à l'UFR Santé

Remerciements

Je remercie Nathalie Bonvallot, pour avoir accepté de m'avoir encadré et conseillé tout au long de ce travail, ainsi que de sa confiance et sa disponibilité qui m'ont permis de réaliser cette thèse professionnelle dans de bonnes conditions.

Mes remerciements vont également à Anne Giguelay et tous celles et ceux du bureau EA1 qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse en répondant à mes questions et en partageant leur expérience professionnelle ainsi que pour m'avoir montré les différentes missions du ministère de la santé.

Je tiens à remercier ma mère pour son soutien et ses encouragements tout au long de mon parcours.

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN :

Professeur Benoît VEBER

ASSESEURS :

Professeur Michel GUERBET

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>urnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Sommaire

1. Introduction générale	16
2. Matériels et méthodes	17
2.1. Recherches documentaires et bibliographiques	17
2.2. Recensement des études existantes	17
2.3. Entretien semi directif et non directif	18
2.4. Questionnaire	19
2.5. Focus group	19
3. Définition du concept de perturbateurs endocriniens et les enjeux associés	20
3.1. Physiologie du système endocrinien	20
3.2. Définition de perturbateurs endocriniens	22
3.3. L’histoire des perturbateurs endocriniens	22
3.4. Les enjeux des perturbateurs endocriniens	24
4. Etat des lieux des connaissances scientifiques et réglementaires	25
4.1. Connaissances scientifiques	25
4.1.1. Caractéristiques : Mécanismes d’action, Effets	25
4.1.1.1. Effets spécifiques	25
4.1.1.2. Effets non spécifiques	27
4.1.2. Exemples de perturbateurs endocriniens connus : usages et toxicités	28
4.1.2.1. Les Phtalates	29
4.1.2.2. Les Bisphénols	30
4.1.2.3. Les Médicaments	31
4.2. L’identification et évaluation des substances	32
4.3. Dispositif réglementaire	34
4.3.1. Les Règlements Transversaux	35
4.3.1.1. Le règlement Reach	35

4.3.1.2.	Le règlement CLP	35
4.3.2.	Les Réglementations sectorielles	36
4.3.2.1.	Règlement Phytosanitaire	36
4.3.2.2.	Règlement Biocide	36
4.3.2.3.	Les dispositifs médicaux (DM)	37
4.3.2.4.	Les cosmétiques	37
4.3.2.5.	L'alimentation	38
4.3.2.6.	Les Jouets	38
5.	Etat des lieux de la stratégie de prévention impliquant les professionnels de santé	38
5.1.	Principe de précaution versus principe de prévention	38
5.2.	Politique de santé (PNSE, SNPE)	41
5.3.	Etat des connaissances des professionnels de santé (PS)	42
5.3.1.	Etude préalable des besoins des professionnels	43
5.3.2.	Analyse des besoins des professionnels de santé	47
6.	Discussion	51
7.	Conclusion	56
8.	Bibliographie	57
9.	Liste des annexes	62

Tables des illustrations

Tableau 1 - Récapitulatif des enquêtes de besoins utilisées	8
Tableau 2 - Les glandes endocrines et leurs fonctions	21
Tableau 3 - Tests demandés selon la réglementation	33
Tableau 4 - Vue d'ensemble du cadre existant de l'UE en matière de protection contre les effets du PE sur la santé	34
Tableau 5 - Synthèse des freins et leviers identifiés dans le projet FEES	47

Figure 1 - Composition du système endocrinien humain	20
Figure 2 - Exemples de relations Doses-Réponses	26
Figure 3 - Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'homme	27
Figure 4 - Schéma exposition PE sur 3 générations (F0, F1, F2)	28
Figure 5 - Schéma des risques avérés / suspectés	40
Figure 6 - Perception des perturbateurs endocriniens	43
Figures 7 - Récapitulatif des thèmes des questions posées aux professionnels de santé	44
Figure 8 - Les difficultés observées par les professionnels de santé	44
Figure 9 - Situations types jugées pertinentes	46
Figure 10 - Les outils d'amélioration de connaissance jugés pertinents par les médecins	49
Figure 11 - Les formats jugés pertinents par les professionnels de santé	50

Liste des sigles et abréviations utilisés

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BPA : Bisphénol A

DES : Diéthylstilbestrol

DPC : Développement Professionnel Continu

INRS : Institut National de Recherche et Sécurité

IRSN : Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

OMS : Organisation mondiale de la santé

PE : Perturbateurs Endocriniens

PNSE : Plan national Santé Environnement

PS : Professionnels de santé

SNPE : Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens

SVHC: Substance of Very High Concern

1. Introduction générale

Les « perturbateurs endocriniens » sont des substances chimiques pouvant être présentes dans l'eau, dans l'air, dans les aliments et de manière générale dans des produits de la vie quotidienne (produits plastiques, cosmétiques, médicaments, pesticides, textiles...) Ils présentent des propriétés pouvant agir sur la régulation hormonale des animaux et des hommes, et de ce fait induire des effets néfastes sur la santé.

En raison de l'augmentation de liens observés, depuis une trentaines d'années, entre la présence de substances chimiques dans des milieux naturels et l'apparition d'effets délétères sur la santé¹, le terme perturbateur endocrinien ou PE est de plus en plus employé.

C'est en 2002, qu'une définition proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) voit le jour. Elle est aujourd'hui la plus communément admise par la communauté scientifique :

« Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle exogène qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur la santé de celui-ci ou sur ses descendants. »

De nombreuses études ont mis en évidence les effets néfastes de ces substances sur des fonctions principales de l'organisme, telle que la reproduction, le métabolisme, le système nerveux ou encore la croissance. Cependant des incertitudes persistent et sont le sujet de discussions scientifiques et sociétales, concernant la part attribuable de leurs effets dans l'augmentation de certaines maladies multi-factorielles (cancers hormono-dépendant, malformations congénitales, pathologies métaboliques...).

A l'heure actuelle, les perturbateurs endocriniens sont associés dans l'opinion publique à des problématiques de santé environnementale et de santé publique dans les domaines de l'alimentation, des produits chimiques, des médicaments, de l'eau...

Dans un objectif de protection de la santé des populations, deux principes coexistent : le principe de précaution par la mise en place de dispositifs réglementaires au niveau européen et français, et, le principe de prévention par l'application de différentes stratégies de prévention.

¹ Description des liens observés en partie [3.3](#)

Dans ce contexte en constante évolution, ce travail a pour objectif de développer le questionnement suivant : les connaissances scientifiques et les dispositifs réglementaires existants sur les PE, permettent-ils aux professionnels de santé de disposer des outils nécessaires pour mettre en place une stratégie de prévention à l'exposition aux PE ?

2. Matériels et méthodes

Dans un premier chapitre, il sera rappelé les rôles et le fonctionnement du système endocrinien. Puis, un second chapitre sera consacré à faire l'état des connaissances scientifiques actuelles et présenter les dispositifs réglementaires appliqués aux PE. Enfin un dernier chapitre, sera consacré à l'analyse des besoins des professionnels de santé, compte tenu des éléments développés précédemment et de la stratégie de prévention à l'exposition aux PE existante.

Cette analyse sur les besoins et les attentes des professionnels de santé sur le sujet des PE se divise en deux temps. Dans un premier temps, il a été effectué une étude préalable sur les enquêtes existantes sur le sujet ainsi que sur des thèmes se rapprochant, comme la santé environnementale (en général) ou encore la qualité de l'air. Dans un second temps, une analyse complémentaire a été effectuée à partir d'entretiens, d'un questionnaire et de « focus group » auprès de professionnels de santé directement.

2.1. Recherches documentaires et bibliographiques

Des recherches ont été effectuées à partir des rapports publics disponibles sur les sites internet de la Commission européenne, du sénat, de l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) et de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'environnement, de l'alimentation et du travail(ANSES). Ces informations ont été complétées par une recherche bibliographique sur Pubmed, concernant les différents PE exposés dans cette thèse. Les mots clés utilisés sont les suivants : « Endocrine Disruptor » associés aux noms des PE concernés: « phthalic acids »; « phtalates »; « analgesic use »; « paracetamol »; « bisphenol A »; « BPA ».

2.2. Recensement des études existantes

Dans un premier temps, une recherche a été effectuée à partir des informations fournies par l'évaluation de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 1 (SNPE1, 2014-

2018). Puis, afin d'avoir un recensement complet concernant les études sur les besoins des professionnels de santé en matière de formation sur les PE, une recherche complémentaire a été menée sur la plateforme de recherche « Google ».

L'ensemble des caractéristiques des enquêtes utilisées pour l'étude préalable, sont décrites dans le tableau ci-dessous ([Tab.1](#)). Celles-ci se distinguent en deux types d'enquêtes :

- Anté-formation : basée sur des retours avant la mise en place d'une formation
- Post-formation : basée sur des retours après la mise en place d'une formation

Tableau 1 - Récapitulatif des enquêtes de besoins utilisées

Noms	Auteurs	Types études	Champs de l'étude	Méthodologie	n
Enquête du réseau méditerranée	ARS PACA - Réseau Méditerranée - Aix Marseille Université	Anté-formation	Fertilité, périnatalité et petite enfance en SE	Questionnaire; Entretien	532; 40
Enquête du pays de Vitré	Réseau Périnat 35 - ARS Bretagne	Anté-formation	Périnatalité et petite enfance en SE	Questionnaire; Entretien	33
Enquête de l'université de Paris-Est-Créteil	Lolita Rubens - Sociologue - Université Paris Est Créteil	Anté-formation	Accompagnement à la création de modules de formation sur la qualité de l'air	Questionnaire	203
Projet FEES	APPA*-Mutualité Française HdF	Post-formation	Périnatalité en SE	Questionnaire	55
Evaluation nationale d'un guide sur les PE	Thèse d'exercice en Médecine - Cardin A.S	Evaluation documents	Connaissances des PE des médecins généralistes	Questionnaire	420

2.3. Entretien semi directif et non directif

Des entretiens téléphoniques semi directifs et non directifs ont été effectués auprès de professionnels de santé, afin de collecter des réponses visant à comprendre leurs pratiques et

leurs perceptions au sujet des PE. Dans un but de représentativité, les professions interrogées lors de ces entretiens étaient les mêmes que celles identifiées lors de l'évaluation de la SNPE 1 (2014-2018). ([Annexe 1](#))

Ces entretiens avaient pour objectif d'apprécier les pratiques des professionnels, dans leurs conditions d'exercice. Les questions posées avaient pour but de connaître : l'intérêt de la profession interrogée pour les PE, les méthodes utilisées pour l'intégration de ce sujet dans leur pratique au quotidien, les situations types ainsi que les éventuelles difficultés identifiées dans l'information aux patients.

Dans une seconde partie de l'entretien, les professionnels ont été interrogés sur les attentes inhérentes à une formation à distance. Des questions étaient posées aux professionnels pour connaître leurs parcours en dernière partie d'entretien.

2.4. Questionnaire

Un questionnaire a été réalisé et envoyé via un réseau départemental de professionnels de santé en périnatalité² à près de 900 professionnels, dans le but d'élargir au maximum le nombre de retours de professionnels de santé. Le nombre de questionnaires retournés est de 122 dont 18 questionnaires retournés par des médecins (généralistes, chirurgiens, gynécologues et pédiatres), permettant ainsi une analyse quantitative et qualitative des informations recueillies. ([Annexe 3](#))

2.5. Focus group

Une enquête qualitative a été réalisée, à partir d'une discussion structurée auprès d'un petit groupe de médecins généralistes du réseau qualité du département d'Ille-et-Vilaine. La trame du focus group a été définie en complémentarité aux deux enquêtes précédemment évoquées, dans le but de recueillir certaines données moins développées dans le questionnaire et les entretiens comme : la perception, les éventuelles difficultés et l'expérience personnelle. ([Annexe 2](#))

² Périnat 35: Réseau qui coordonne les activités des professionnels en périnatalité, des maternités, de ville et de la Protection Maternelle et Infantile (PMI) en Ille-et-Vilaine

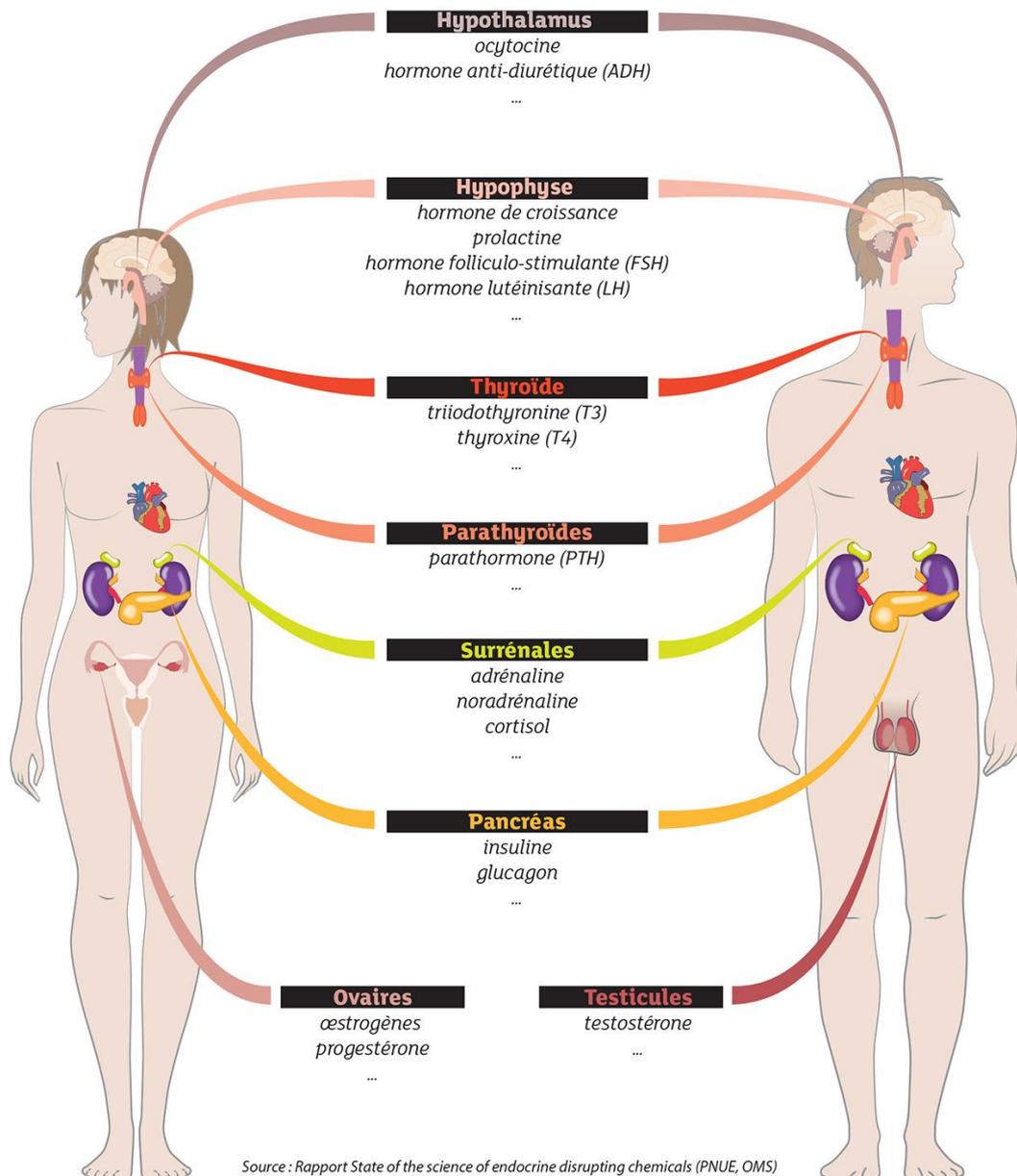
3. Définition du concept de perturbateurs endocriniens et les enjeux associés

3.1. Physiologie du système endocrinien

Pour bien comprendre le fonctionnement des PE, il est essentiel dans un premier temps de comprendre le bon fonctionnement du système endocrinien et des hormones produites.

Figure 1 - Composition du système endocrinien humain (source INRS)

Comme le montre la figure ci-dessus (Fig.1), le système endocrinien est composé de nombreuses glandes : l'hypothalamus, l'hypophyse, la thyroïde, la parathyroïde, les glandes surrénales, les reins, le pancréas, les ovaires et les testicules. Ces glandes appelées glandes



endocrines sont des glandes internes capables de sécréter des hormones directement dans la circulation sanguine et d'exercer des actions spécifiques sur des organes à distance. Ces glandes régulent la majorité des fonctions essentielles à l'organisme, à l'aide de ces messagers chimiques aussi appelés « hormones ». ([Tab.2](#))

Tableau 2 - Les glandes endocrines et leurs fonctions

Glande	Hormones produites	Rôle
Hypophyse et Hypothalamus	Hormone de croissance	Croissance
	ACTH	Régulation des autres glandes endocrines
	Vasopressine (ADH)	Rétention d'eau (rein)
	Ocytocine, FSH, LH	Contraction de l'utérus Stimulation de la production de lait (glandes mammaires)
Parathyroïdes	Parathormone	Homéostasie du calcium et du phosphore
Thyroïde	Hormones thyroïdiennes T3 et T4	Vitesse de croissance et métabolisme des cellules
	Calcitonine	Régulation de la calcémie
Surrénales	adrénaline, noradrénaline	Réponse aux stress
	Corticoïdes	Production d'énergie et régulation du métabolisme lipidique, glucidique et protéique
		Equilibre hydro-électrolytique
Rein	Calcitriol	Régulation calcémie et phosphorémie
Pancréas	insuline, glucagon	Régulation de la glycémie
Ovaires et testicules	Œstrogènes Testostérone	Reproduction, développement des caractères sexuels et des gamètes (ovaires, cycle ovarien et spermatozoïdes)

Le tableau ci-dessus, montre que le système endocrinien régule de nombreuses fonctions de l'organisme, pouvant avoir des actions immédiates ou des actions impactant sur le long terme.

Ces hormones fonctionnant par des mécanismes complexes de rétrocontrôle positif et négatif, sont extrêmement sensibles et jouent un rôle essentiel dans l'homéostasie³. Ainsi tout potentiel déséquilibre peut avoir des conséquences délétères sur la santé, en impactant des changements dans le développement, la croissance, la reproduction ou encore le comportement

3.2. Définition de perturbateurs endocriniens

Un PE n'est pas défini uniquement par la nature de ses effets toxiques mais aussi par son mécanisme d'action. Cela signifie que pour définir la perturbation endocrinienne, il faut à la fois connaître l'effet d'une substance au niveau de son mécanisme d'action et prouver que ce même mécanisme a un lien avec l'apparition d'effet indésirable sur la santé.

Une définition faisant consensus a été donnée par l'OMS en 2002 :

« Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène altérant la ou les fonctions du système endocrinien et provoquant par conséquent des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, ou sa descendance, ou (sous-)populations.

Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous-)populations.» (1)

Ces substances exogènes peuvent induire des effets sur l'ensemble du système hormonal et être à l'origine d'apparition de maladies. Au niveau européen, les effets indésirables liés aux PE ont été définis selon les termes suivants dans la réglementation :

« Un changement dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, la reproduction ou la durée de vie d'un organisme, d'un système ou d'une (sous-)population qui entraîne une altération de la capacité fonctionnelle, une altération de la capacité à compenser un stress supplémentaire ou une augmentation de la vulnérabilité à d'autres influences. »

3.3. L'histoire des perturbateurs endocriniens

Le terme « Perturbateurs endocriniens » est apparu pour la première fois lors de la conférence de Wingspread en 1991 par Théodora Colborn. Mais c'est Rachel Carson qui dans son livre « Silent Spring » exposa pour la première fois le concept de PE, lors d'une enquête

³ Capacité à maintenir l'équilibre d'un système

menée sur la disparition d'oiseaux et de poissons.(2)

En 1962, elle montre que le Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), un pesticide organochloré, est retrouvé à des concentrations élevées dans les organes de la faune et serait responsable de l'apparition de trouble de la reproduction chez certains animaux.(2)

Dans les années 1970-1980, s'en sont suivies de nombreuses observations de perturbation du système endocrinien sur la faune et l'homme. Une étude a notamment montré une corrélation entre un phénomène de féminisation des alligators mâles dans un lac de Floride et la présence d'organochlorés.(3) Dans la même période et même région, une association significative est observé entre l'apparition de cryptorchidie⁴ chez des panthères et une exposition aux Méthoxychlore et DDT⁵.(4)

Au cours de cette même période, apparaît un scandale sanitaire d'ampleur internationale et touchant une population vulnérable, le traitement hormonal Distilbène® (diéthylstilbestrol, DES). Suivi par de nombreuses mères, ce composé oestrogénique de synthèse fut prescrit durant plusieurs années avant d'être retiré des ventes. A la suite d'associations faites entre ce traitement hormonal et l'apparition de cas de malformation utérine, de troubles de la fertilité, de cancers du sein et de l'utérus chez la descendance de celle-ci, cet événement est le premier à démontrer l'impact des PE sur l'homme.(5)

Dans les années 90, la conférence de Wingspread réunissant une vingtaine de chercheurs, a donc eu pour objectif de mettre en commun leurs découvertes et de tirer des conclusions pour la mise en place d'une stratégie de recherche répondant aux incertitudes existantes.(6) La conclusion suivante apparue à la fin du rassemblement : l'ensemble de ces phénomènes indésirables dûs à l'exposition de différentes substances pouvaient relever d'un même mécanisme, le mimétisme hormonal, et de ce fait, conduire à des perturbations du système endocrinien.

A la suite de cette conférence, d'autres PE ont commencé à être identifiés comme notamment le bisphénol A (BPA) avec des études montrant ses propriétés œstrogéniques et le relargage du BPA dans son environnement.(7)

⁴ Absence de descente testiculaire spontanée à la naissance

⁵ Méthoxychlore et DDT sont des pesticides qui ont été utilisés pour protéger les cultures aujourd'hui interdits dans l'UE et les USA.

C'est à partir de 1999 qu'une stratégie communautaire s'amorce au niveau européen, pour tenter de limiter l'exposition aux PE à l'aide de la réglementation (8). En 2000, dans la continuité, une liste de 553 substances prioritaires est établie afin de mettre en œuvre l'évaluation du rôle de ces substances dans la perturbation endocrinienne. (9)

3.4. Les enjeux des perturbateurs endocriniens

Beaucoup de difficultés existent autour du sujet des PE, comme leur omniprésence dans notre environnement (l'eau, l'alimentation, les textiles...), ou encore l'existence d'effets à faibles doses et d'un possible temps de latence entre l'exposition et l'effet sur la santé. Ces éléments rendent le lien entre les PE et leur conséquence biologique difficiles à identifier et à étudier, et en fait donc un enjeu majeur de santé publique.

Il n'existe à ce jour aucune réglementation spécifiquement dédiée aux PE. Cela s'explique en partie par l'absence de définition réglementaire commune et officielle à l'ensemble de la législation européenne et française. Mais cet enjeu réglementaire est aussi fortement lié à un enjeu scientifique impliquant l'amélioration des connaissances afin d'évaluer au mieux les propriétés de perturbations endocriniennes des substances chimiques.

En l'état actuel des choses, un groupe de chercheurs s'est réuni afin d'évaluer le coût économique européen, des effets néfastes imputables au PE. Ils ont estimé la possible relation de cause à effet d'une dizaine de PE et des troubles de santé associés (10). Les résultats de l'étude ont montré que cela aurait un impact économique dans l'Union européenne de 157 milliards d'euros. Ce résultat reste toutefois à nuancer compte tenu des faibles connaissances disponibles sur ce sujet.

D'autre part, une enquête d'opinion en 2018 de l'IRSN fait un point sur la perception⁶ des Français, sur les risques liés aux PE. Elle indique que le niveau de confiance envers les actions mises en œuvre par les autorités a diminué, et que le risque perçu par la population vis à vis des PE a augmenté de 9% entre 2016-2017. L'ensemble de ces éléments sur la perception des français font des PE un enjeu politique important. (11)

Au regard des enjeux évoqués, les professionnels de santé représentent un axe majeur dans la sensibilisation et la prévention des expositions aux PE auprès de la population générale.

⁶ Mesure 3 dimensions: le risque perçu, la confiance accordée et la crédibilité

4. Etat des lieux des connaissances scientifiques et réglementaires

4.1. Connaissances scientifiques

4.1.1. Caractéristiques : Mécanismes d'action, Effets

Ces substances, qui perturbent le système endocrinien, sont encore mal connues et complexes, car elles vont au-delà d'un simple mécanisme d'action sur un récepteur hormonal et peuvent agir de différentes manières :

- En agissant sur la sécrétion/ production hormonale (Agoniste)
- En empêchant la fixation ou la transmission d'un signal hormonal (Antagoniste)
- En agissant sur la dégradation hormonale
- En agissant sur l'action propre à l'hormone naturelle concernée.

À ces caractéristiques spécifiques viennent s'ajouter des caractéristiques non spécifiques aux PE, comme la modification de l'expression des gènes par un mécanisme épigénétique (ex: la méthylation de l'ADN) ou encore des actions sur les récepteurs nucléaires.

L'imputabilité des effets sur la santé des PE reste toutefois compliquée à identifier. Généralement les effets délétères peuvent être évités par des mécanismes de défense de l'organisme jusqu'à une certaine dose, ce phénomène est appelé « effet seuil » (sauf cancérigènes et génotoxiques). Mais des études populationnelles ont récemment montré que certaines substances ne présentent pas cet effet et peuvent agir à faibles doses (ANSES 2019). De ce fait, on ne peut pas se baser uniquement sur la toxicologie classique qui repose sur le principe connu de Paracelse des effets linéaires : « *la dose fait le poison* », et dont la démarche standard est d'évaluer les substances à différentes doses, de la plus grande à la plus faible dose où aucun effet n'a été observé.

4.1.1.1. Effets spécifiques

- Effet faible dose

Les effets toxiques des PE à des expositions à dose élevée ont déjà été établis mais l'exposition à faible dose reste encore peu documentée. Un effet faible dose est décrit pour des

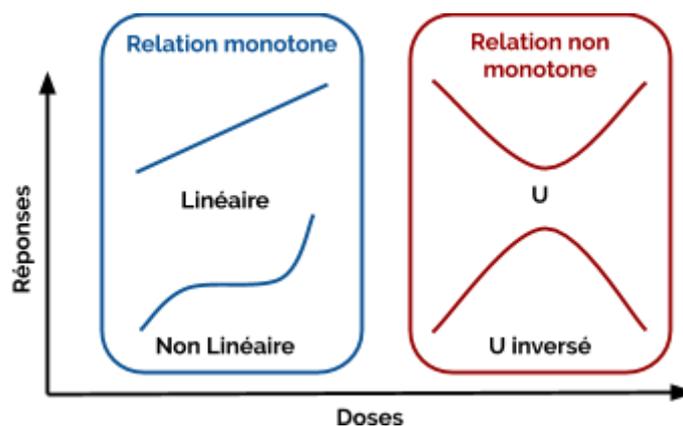
expositions inférieures au niveau de détection d'outils d'investigation disponible⁷(12).

Cet effet faible dose n'est pas la seule particularité et difficulté identifiée pour ces substances.

- Relation dose- réponse (non monotone)

Les effets des PE sont souvent décrits dans les études toxicologiques par des réponses non monotoniques, il s'agit de courbes de réponses en forme de U ou \cap . Ces réponses de type non monotoniques s'observent notamment pour des expositions aux BPA (13) (Fig.2).

Figure 2 - Exemples de relations Doses-Réponses

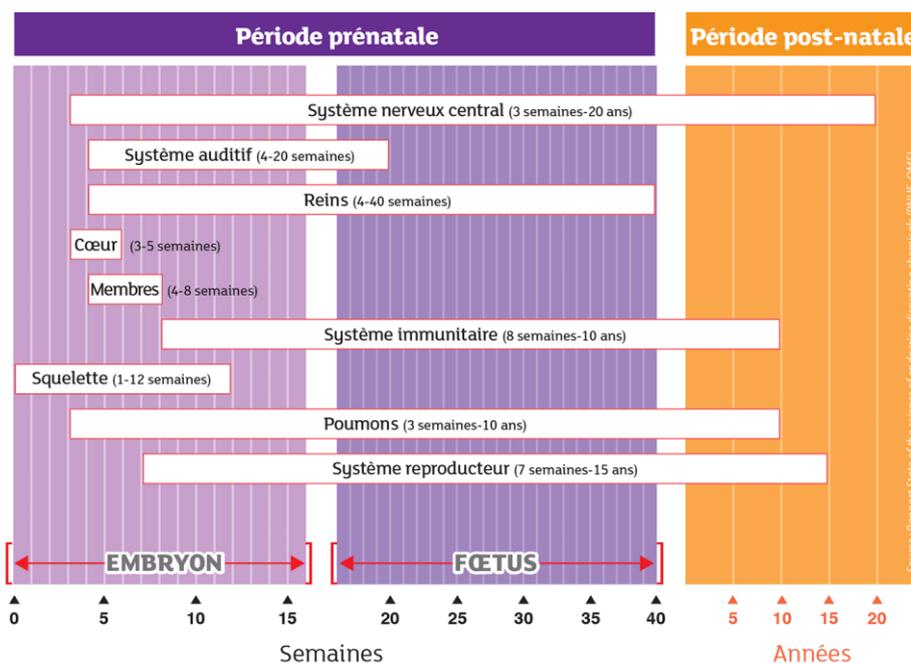


- La fenêtre d'exposition

La sensibilité aux PE et leurs effets peuvent varier selon les fenêtres d'exposition et leurs durées. De l'embryon à l'âge adulte, de nombreux changements ont lieu dans le corps, dont la plupart dépendent de signaux hormonaux. Comme le montre le schéma ci-dessous (Fig.3), les populations les plus vulnérables aux changements hormonaux sont les enfants durant les périodes foeto-embryonnaire et pubertaire. Lors de ces deux périodes, un déséquilibre hormonal peut avoir des conséquences irréversibles.

⁷ Inférieur aux possibilités de mesures analytiques

Figure 3 - Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'homme (Source: INRS)



4.1.1.2. Effets non spécifiques

- Effet cocktail

Les effets cocktails aussi appelés effets synergiques, sont le résultat d'une exposition simultanée⁸ à plusieurs substances chimiques. Ils provoquent un effet toxique augmenté par rapport à une exposition à une seule de ces substances.

- Effet différé

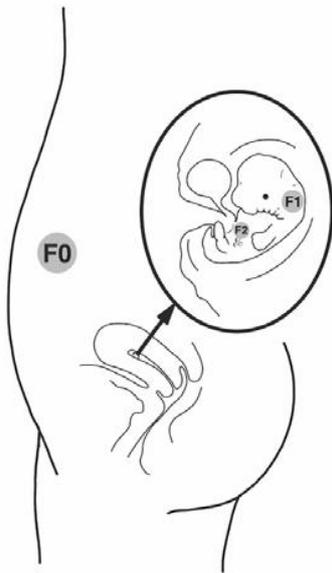
Certaines études montrent un temps de latence entre l'exposition à un PE et l'apparition des effets délétères, c'est ce qu'on appelle un effet différé.

Pour exemple, des études épidémiologiques ont mis en évidence des effets différés sur les organes reproducteurs en montrant l'augmentation du nombre de cas de cancers du testicule et de malformations génitales.

⁸ co-exposition

- Effet épigénétique (non spécifique mais applicable aux PE)

L'effet épigénétique est « tout ce qui relie le génotype au phénotype » (Conrad Waddington, 1950) Il s'agit d'un mécanisme d'action caractéristique des PE, la modification biochimique, qui va cibler soit l'acide désoxyribonucléique (ADN), soit les protéines histones.



→ **Figure 4 - Schéma exposition PE sur 3 générations (F0,**

F1, F2) (source: rapport parlement)

- Effet multigénérationnel

C'est un effet de perturbations atteignant la lignée germinale, ces effets peuvent se manifester à la génération suivante (F1), ainsi que dans la descendance produite de ces gamètes épigénétiquement anormaux (F2). (Fig.4)

- Effet transgénérationnel

C'est un effet dont les perturbations persistent encore à la génération suivante (génération F3), qui elle n'a eu aucun contact direct avec les PE concernés (génération non exposée) (14).

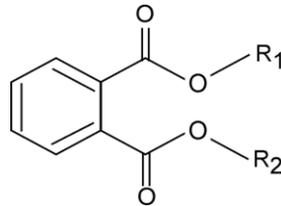
Le nombre de PE connus est fonction de la connaissance scientifique et évolue donc régulièrement en fonction de la production scientifique. Il sera donc abordé ici de manière non exhaustive pour certains PE connus ainsi que leurs effets potentiels.

4.1.2. Exemples de perturbateurs endocriniens connus : usages et toxicités

Les PE développés dans cette partie ont été choisis en raison des récentes actualités tant scientifique, médiatique qu'historique. Compte tenu de la multitude des exemples existants sur les PE, un choix s'est imposé, il sera présenté par la suite, différents PE dont l'état des connaissances scientifiques varie, d'effets prouvés sur l'homme à des preuves d'effet limité au modèle animal. Les PE choisis sont : Phtalates ; Bisphénols et certains médicaments.

4.1.2.1. Les Phtalates

La famille des phtalates est composée de substances chimiques dérivées de l'acide phtalique. Ils sont généralement utilisés comme plastifiant, dans des matériaux en plastiques comme le polychlorure de vinyle (PVC) et pour des utilisations dans différents secteurs comme les cosmétiques, solvants, les câbles électriques, les films plastiques, les revêtements, les dispositifs médicaux, les encres, colles et adhésifs.



Structure générale des phtalates

Les phtalates les plus couramment utilisés dans les matériaux cités précédemment sont : le Di(2-éthyl-hexyl) -phtalate (DEHP), le Butylbenzyl-phtalate (BBP), le Dibutyl-phtalate (DBP), le Diisononyl-phtalate (DINP) et le Diéthyl-phtalate (DEP). Leurs propriétés sont utilisées pour augmenter la flexibilité du plastique.

Les phtalates ne présentent pas de liaisons covalentes avec les matériaux plastiques. Ils migrent donc facilement vers d'autres substrats/milieus. Cela peut expliquer les contaminations humaines et environnementales des substances les plus utilisées comme le DEHP au sein de la population européenne. (15)

De nombreuses études rapportent les effets toxiques des phtalates. Une revue systématique a été effectuée sur le système reproducteur de l'homme et son exposition aux phtalates. Il a été observé de manière significative des effets sur le système reproducteur mâle de l'ensemble des phtalates, sauf pour le DEP (16). D'autres études ont montré qu'une exposition prénatale au DEHP pouvait provoquer un effet anti-androgénique, cet effet peut être associé au phénomène observé de la réduction de la distance anogénitale chez les hommes (17,18). Deux méta-analyses ont montré une association entre l'exposition à des phtalates et une diminution de la qualité spermatique.(19,20)

Une autre étude chez l'homme a montré une association entre le risque de naissance prématuré et la concentration en phtalate pendant une grossesse (21).

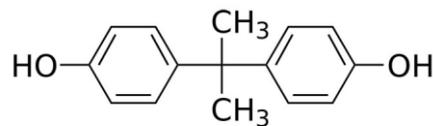
Certains phtalates font déjà partie d'une liste de l'union européenne définissant les

substances extrêmement préoccupantes en raison de leurs propriétés perturbatrices du système endocrinien. Au vu des éléments indiqués, les réglementations sectorielles prévoient des restrictions particulières sur les phtalates selon les usages. Notamment dans le secteur des jouets où l'utilisation du DEHP, BBP, DBP et DIBP sera limitée à 0.1% de la masse du produit à compter du 7 juillet 2020.

4.1.2.2. Les Bisphénols

La famille des bisphénols sont des composés organiques présentant deux groupes de phénol, il existe de nombreux bisphénols (A, S, F). La molécule la plus connue de cette famille est le Bisphénol A (BPA) qui entre dans la composition de 95% des plastiques et de résines époxy. Il est retrouvé dans un certain nombre de produits de la vie quotidienne comme les lunettes, les bouteilles en plastique, les tickets de caisse, les biberons, le revêtement des boîtes de conserves ainsi que dans les dispositifs médicaux.

Cette substance était utilisée en grande quantité dans l'industrie pour ses propriétés d'inhibiteur de polymérisation du PVC, d'antioxydant pour le plastifiant et d'agent actif pour le papier thermosensible. La production des bisphénols S et F reste pour le moment minoritaire par rapport au BPA.⁹



Structure du bisphénol A

Mais depuis ces 20 dernières années, les agences sanitaires s'inquiètent de leur présence. Car, en plus de ses propriétés connues d'agoniste faible sur les récepteurs oestrogéniques α et β , certaines études ont montré que dans certaines conditions le BPA peut migrer, constituant ainsi une source d'exposition pour la population (22). Des études menées chez l'animal ont montré des associations entre l'exposition au bisphénol A et des troubles métaboliques, du développement neurologique ainsi que du système reproducteur. Les études ont aussi montré que la période d'exposition prénatale au BPA est susceptible d'avoir un impact sur le

⁹ Selon le rapport ESTEBAN sur les bisphénols

développement du fœtus et donc des conséquences pathologiques à l'âge adulte. Mais les études épidémiologiques ayant recherché des liens entre le BPA et les effets sanitaires chez l'Homme sont insuffisantes pour conclure de manière définitive.

Un point de vigilance reste de mise sur les substituants au BPA¹⁰, car des études in vitro ont observé des effets similaires concernant l'activité oestrogénique, androgénique et anti-oestrogénique.(23)

A l'heure actuelle, un certain nombre de réglementations au niveau européen et français ont été mises en place pour limiter l'exposition de la population au BPA. Au niveau français, une loi interdit depuis 2013 le BPA dans les conditionnements destinés à entrer en contact avec l'alimentation¹¹. Depuis ces 3 dernières années au niveau européen, un encadrement juridique du BPA a été mise en place, dans un premier tant il a été reconnu comme Substance of Very High Concern (SVHC) dans le cadre du règlement européen sur les produits chimiques (REACH). De plus le BPA a été inscrit dans l'annexe II de la directive sur les produits cosmétiques¹², interdisant cette substance d'entrer dans la composition d'un produit cosmétique.

4.1.2.3. Les Médicaments

Le Distilbène® (diéthylstilbestrol, DES)

Le DES, comme discuté précédemment, est un médicament hormonal, découvert en 1938. Il fut prescrit pour de nombreuses raisons notamment pour la prévention des avortements spontanés et des menaces d'accouchements prématurés.

C'est aux Etats-Unis, en 1971, qu'un premier lien est suspecté entre le DES et la survenue d'un adénocarcinome du vagin chez la descendance des mères traitées. Il faudra attendre 1978 pour qu'il soit contre-indiqué en France pour les femmes enceintes. Les conséquences sanitaires de cette exposition ont été l'apparition d'anomalies morphologiques de l'utérus, de problèmes de fertilité de la 2^{ème} génération et l'augmentation de la prévalence de malformations chez la 3^{ème} génération (les petits-enfants des mères traités au DES).

Utilisé pour ces propriétés d'oestrogène non stéroïdien, ce médicament est estimé avoir

¹⁰ Comme le Bisphénol S et Bisphénol F

¹¹ Loi n°2012-1442 du 24 Décembre 2012

¹² Directive 76/78/CEE

traité près de 200 000 femmes enceintes et exposé près de 80 000 filles-DES (2^{ème} génération) en France (5). L'ampleur d'exposition du DES en fait de « *façon involontaire un modèle expérimental humain exceptionnel qui a contribué à l'émergence de nouveaux concepts essentiels dans la compréhension des causes environnementales des maladies, et plus précisément dans le rôle exercé par les perturbateurs endocriniens* » (Pr.Fénichel¹³).

Les Antalgiques

Depuis ces dix dernières années, différents types d'études¹⁴ ont observé des associations significatives entre la consommation d'antalgiques pendant une grossesse et l'apparition de cryptorchidie¹⁵ chez le fœtus. Une étude publiée dans la revue Nature en 2016 va dans le sens de ces observations, en indiquant un lien entre la prise d'analgésiques par la mère et des anomalies congénitales de la reproduction. Elle est une alerte sur la sensibilisation des femmes enceintes au sujet de l'utilisation fréquente d'antalgique¹⁶ et de ses potentiels dangers (24).

D'autre part, une étude sur des testicules d'homme adulte (in vitro) a montré une baisse de la concentration en testostérone et en prostaglandine (25), mettant ainsi en lumière un potentiel effet PE des antalgiques sur la reproduction.

4.2. L'identification et évaluation des substances

Dans un objectif d'harmonisation des méthodes d'essais, l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), organisation internationale, a rédigé un document d'orientation sur l'identification des PE faisant référence pour la définition de ces substances chimiques.

Ce document regroupant 150 tests de références a été mis à jour en 2018 et fournit une orientation pour l'analyse des résultats d'essais normalisés, des preuves d'un mécanisme d'action endocrinien et des effets indésirables sur des organismes vivants.

L'OCDE s'est basée sur les connaissances des effets sur la santé décrits dans la littérature scientifique pour orienter les méthodes d'essais sur la détection des perturbations : des systèmes œstrogéniques, androgéniques et thyroïdiens qui sont critiques pour la croissance,

¹³ Professeur en endocrinologie et médecine de la reproduction.

¹⁴ Etude épidémiologique, in vitro sur tissu testiculaire humain, des études sur animaux.

¹⁵ Absence de descente d'un ou deux testicules dans le scrotum.

¹⁶ Comme l'acide acétylsalicylique (l'aspirine) et l'ibuprofène.

le développement et la reproduction des vertébrés.(26)

Le tableau ci-dessous, d'après un rapport européen publié en mars 2019, fait l'état des essais demandés dans le cadre des réglementations européennes. Les produits phytosanitaires, les biocides ainsi que les substances chimiques relevant de REACH se basent sur ces tests pour établir la définition inscrite dans leur règlement et ainsi déterminer, si une substance est ou non un PE. (Ces réglementations sont abordées plus en détails dans la partie [4.3.1](#))

Tableau 3 - Tests demandés selon la réglementation

Secteur réglementaire	Propriétés endocriniennes et essais demandés
Règlement Phytosanitaire	<ul style="list-style-type: none">- L'oestrogénicité : Modèles ToxCast ER ou test utéroprophique (OECD TG 440)- L'anti-androgénicité : Bioessai de Hershberger (OECD TG 441)- La perturbation thyroïdienne : OCSPP Guideline 890.1450: sur le développement pubertaire et fonction thyroïdienne chez des rats femelles juvéniles- La stéroïdogénèse : la production de 17β-estradiol (E2) et de testostérone (T), Essai H295R (OECD TG 456)
Règlement Biocide	<ul style="list-style-type: none">- Les essais demandés sont ceux requis par la réglementation REACH.
Règlement REACH	<ul style="list-style-type: none">- Étude prolongée de toxicité pour la reproduction sur une génération (OCDE 421 ou 422) avec extension de la cohorte 1B pour inclure la génération F2 si 1) une exposition significative et 2) il y a des indications d'un ou plusieurs modes d'action pertinents liés à la perturbation endocrinienne provenant des études in vivo disponibles ou des approches non animales

En France, une agence sanitaire l'ANSES, jouant un rôle d'instance d'expertise scientifique est en charge d'identifier des substances perturbateurs endocriniens quelque soit l'exposition ou le milieu. Elle a pour objectif, l'évaluation de plusieurs substances chimiques tous les ans, (3 substances par an au titre du règlement REACH et 3 substances chimiques biocide ou phytosanitaire¹⁷). Elle évalue et identifie leurs potentiels de perturbations endocriniennes, puis en fonction des propriétés de celles-ci les inscrit ou non comme SVHC, pouvant conduire à une interdiction de l'utilisation de la substance sauf autorisation

¹⁷ Voir définition en à l'annexe 8

renouvelable (Substance of Very High Concern) dans le cadre du règlement REACH et propose leur interdiction en tant que substance active phyto ou biocide(Voir [4.3.1.1](#)).

4.3. Dispositif réglementaire

Actuellement, l'ensemble des substances chimiques entrant dans la composition des produits présents sur le marché français est encadré au niveau européen, par deux dispositifs de réglementations : des réglementations transversales (REACH et CLP) et par des réglementations sectorielles. Mais, il n'existe à ce jour, aucune réglementation spécifiquement dédiée aux PE. Malgré ce manque au niveau de la caractérisation du terme "perturbateurs endocriniens", la Commission européenne a progressivement intégrée ce concept dans différents secteurs réglementaires, comme le montre le [tableau 4](#). Seul trois secteurs réglementaires : les phytosanitaires, les biocides et les dispositifs médicaux disposent à l'heure actuelle d'une définition réglementaire claire sur les PE.(22)

Tableau 4 - Vue d'ensemble du cadre existant de l'UE en matière de protection contre les effets du PE sur la santé

Secteur Réglementaire	Définition des PE	Document guide	Test	Test exigé	Logique de gestion de risque
Phytosanitaire	O	O	I	I	O
Biocide	O	O		I	O
REACH	I	N		I	I
Cosmétiques	N	N		N	N
Alimentations	N	N		N	N
Eau d'alimentation	N	N		N	N
Jouet	N	N		N	N
Dispositif médicaux	O	N		I	O

O = Oui ; N = Non ; I = Insuffisant (Source : STUDY- Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection)

4.3.1. Les Règlements Transversaux

4.3.1.1. Le règlement Reach

Le règlement REACH¹⁸ (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) a pour objectif l'enregistrement et l'évaluation des substances chimiques mises sur le marché en Europe. Il permet d'éviter et de contrôler la commercialisation, au sein de l'Union européenne (EU) des substances chimiques produites ou importées à plus de 1 tonne par an, dont les dangers potentiels sur la santé n'auraient pas déjà été évalués.

Un système d'autorisation et de restriction particulier est mis en place pour les substances considérées comme SVHC (27).

La notion de perturbations endocriniennes est abordée dans l'article 57 de REACH en même temps que les substances dites cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) ainsi que celles possédant des propriétés persistantes et/ou bioaccumulables pour lesquelles on dispose de preuves scientifiques sur de probables effets graves sur la santé humaine ou l'environnement (28,29). Cet article permet d'identifier ces substances comme très préoccupantes (SVHC).

De plus, différents niveaux d'informations sont requis en fonction du tonnage des substances chimiques, ces études complémentaires sont réparties dans les annexes VII à X. Au sein de ces annexes, peu d'études permettent d'identifier la présence ou non de perturbation sur le système endocrinien.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de définition claire d'un PE au sein de la réglementation REACH.

4.3.1.2. Le règlement CLP

La réglementation CLP¹⁹ (Classification, Labelling and Packaging) a pour objectif d'encadrer la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges chimiques de manière, à informer sur les dangers la population à l'aide d'un système harmonisé et clair au niveau européen. Cette réglementation contient trois catégories pour les effets nommées « CMR » (Cancérigène, Mutagène, Reprotoxique). Ce classement se fait selon le niveau de

¹⁸ Règlement (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006

¹⁹ Règlement (CE) n° 1272/2008 du 16 décembre 2008

preuve concernant leurs effets cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.

- Catégorie 1A : Danger avéré
- Catégorie 1B : Danger présumé
- Catégorie 2 : Danger suspecté.

Dans ce règlement, certains PE, comme le bisphénol A, sont classés comme des substances toxiques pour la reproduction et sont pris en compte à travers cette seule caractéristique.

4.3.2. Les Réglementations sectorielles

Dans ce chapitre, il sera développé au sein de chaque réglementation, uniquement les parties abordant la notion de perturbation endocrinienne. Une présentation des réglementations définissant leur destination et leur fonction est présenté en annexe. ([Annexe 8](#))

4.3.2.1. Règlement Phytosanitaire

La notion de perturbation endocrinienne est abordée dans l'article 23 ([annexe 8](#)) qui précise qu'une substance ne peut être approuvée que si elle n'est pas considérée comme ayant des effets perturbateurs sur le système endocrinien, pouvant être néfaste pour l'homme, à moins que l'exposition à cette substance ne soit négligeable.

Les produits phytosanitaires suivent des critères d'approbation européens. Chaque substance et leurs propriétés sont évaluées par l'EFSA et l'ECHA à partir de tests standardisés, selon la réglementation des substances actives 283/ 2013 et 284/ 2013 (30). (Voir partie [4.2](#))

4.3.2.2. Règlement Biocide

La notion de perturbation endocrinienne est abordée et précise que, ne sont pas approuvées les substances actives qui sont considérées comme ayant des propriétés perturbant le système endocrinien et pouvant être néfastes pour l'homme, ou qui sont désignées en tant que substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien conformément au règlement REACH.

Les annexes II et III de ce règlement définissent des critères scientifiques, en demandant de se baser sur des études dont les données scientifiques sont obtenues conformément à des protocoles d'études ou d'essais internationalement reconnus (OCDE) pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien. Cette définition réglementaire européenne pour

les PE utilisés comme biocides a été adoptée en septembre 2017²⁰, puis en avril 2018 de manière plus générale pour les produits utilisés comme pesticides²¹ (terme général pour les produits phytosanitaires et les biocides).

4.3.2.3. Les dispositifs médicaux (DM)

La notion de PE abordée dans cette réglementation se réfère aux critères scientifiques demandés dans la réglementation REACH (article 57 et 59). De plus cette réglementation présente une différence majeure contrairement aux autres réglementations, puisqu'elle autorise la présence au sein des DM, de substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien à une concentration inférieure à 0.1%. Mais cette présence de PE, doit être justifiée et expliquée en quoi une substitution n'est pas possible. Cependant, il existe un cas particulier concernant une famille de substances reconnues PE, les phtalates. Dans le cadre de l'application de la réglementation des DM, il a été demandé à la Commission européenne une évaluation bénéfice/risque de la présence des phtalates dans les DM d'ici 2020.

4.3.2.4. Les cosmétiques

La notion de perturbations endocriniennes est abordée dans l'article 15, où il est indiqué :

« Lorsque des critères convenus par la Communauté ou au niveau international pour l'identification des substances présentant des propriétés perturbant le système endocrinien sont disponibles, ou au plus tard le 11 janvier 2015, la Commission révisé le présent règlement en ce qui concerne les substances présentant des propriétés perturbant le système endocrinien. »

Ainsi dans le cadre de l'adoption d'une définition des PE, la Commission européenne appliquera une interdiction ou une restriction sur l'ensemble des substances à caractère de PE, entrant dans la composition des cosmétiques. Actuellement la réglementation ne s'applique qu'au cas par cas. Certains parabènes sont interdits dans la composition de cosmétiques et pour d'autre les concentrations sont limitées à 0.4% pour un seul parabène et à 0.8% lors de la présence d'un mélange de parabènes.

²⁰ Règlement délégué 2017/2100 du 4 septembre 2017 pour les biocides

²¹ Règlement 2018/605 de la Commission du 19 avril 2018 pour les pesticides

4.3.2.5. L'alimentation

Cette réglementation fait référence au principe de précaution cependant il n'existe pas de définition encadrant les PE. Il existe une réglementation spécifique concernant les matériaux destinés à entrer au contact des denrées alimentaires (MCDA)²². La notion de PE n'est pas directement abordée, mais celle-ci prévoit un principe d'inertie des matériaux et fixe des limites de migration et de concentration selon les matériaux et substances utilisées. Il existe parallèlement, un cas particulier dans la loi française qui interdit tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du BPA²³.

4.3.2.6. Les Jouets

La directive sur la sécurité des jouets²⁴ ne contient pas de dispositions spécifiques pour les PE comme la réglementation sur l'alimentation. Toutefois, les substances ayant des propriétés perturbatrices du système endocrinien font l'objet de mesures réglementaires au cas par cas, sur la base des exigences générales de la législation.

Cette directive indique que tout produit chimique contenu dans un jouet ne doit pas mettre en danger la santé d'un enfant. Des valeurs limites ont été déterminées pour des substances chimiques présentes dans des jouets destinés à être mis en bouche, tel que le bisphénol A avec une limite de migration devant être $< 0.1\text{mg/L}$. Il a aussi été mise en place une interdiction concernant l'utilisation de phtalates dans les jouets.

5. Etat des lieux de la stratégie de prévention impliquant les professionnels de santé

5.1. Principe de précaution versus principe de prévention

A l'heure actuelle, de nombreuses incertitudes existent car les données scientifiques sur les perturbations endocriniennes ne sont pas disponibles pour l'ensemble des substances chimiques suspectées (9). D'autre part, les maladies sont devenues complexes et multifactorielles, il est donc difficile de mettre en évidence un lien de causalité entre une substance chimique et une pathologie relevant directement des perturbations endocriniennes.

²² Règlement (CE) N° 1935/2004

²³ Loi n°2012-1442 du 24 Décembre 2012

²⁴ Directive Jouet 2001/95/CE

Les preuves directes de la toxicité des PE restent rares car les données chez l'homme sont peu nombreuses, voire inexistantes. La majeure partie des résultats disponibles sont extrapolés de modèles animaux dont certains ne sont pas transposables à l'homme, comme les phtalates ou le BPA qui peuvent présenter des variations de sensibilité selon le modèle utilisé (31). Toutefois, ces dernières années, de nombreuses études épidémiologiques ont suspecté des liens entre l'exposition de substances avec un potentiel de PE et l'apparition d'effets délétères sur la santé humaine.

Ainsi cette absence de connaissance et de lien de causalité place les PE à la frontière entre deux principes, le principe de précaution et le principe de prévention:

- Le principe de précaution :

Ce principe entre en jeu en cas d'incertitude scientifique, et a pour but de prévenir des risques pour le moment inconnus ou suspectés. Ce principe s'applique lorsque l'existence d'un risque n'est pas avérée. En France, ce principe de précaution est inscrit dans la loi Barnier de 1995. Le code de l'environnement prévoit que les politiques de l'environnement s'inspirent du principe de précaution, « *selon lequel l'absence de certitude, compte tenu des connaissances scientifiques et techniques du moment, ne doit pas retarder l'adoption de mesures effectives et proportionnées visant à prévenir un risque de dommages graves et irréversibles à l'environnement à un coût économique acceptable* »²⁵, ce principe c'est, par la suite, élargi en jurisprudence sanitaire²⁶.

Exemple d'application :

Le Bisphénol A est un exemple concret de l'application du principe de précaution. Cette molécule comme dit précédemment (voir [4.1.2.2](#)) était suspectée par les agences sanitaires d'être responsable de troubles de la reproduction et d'effets cancérogènes. Mais bien que ces effets sanitaires n'aient pas été démontrés de manière directe chez l'homme, des décisions réglementaires ont été prises au niveau français et européen pour limiter l'exposition de la population vulnérable (femme enceinte, jeune enfant et nourrisson) à cette molécule. (voir [4.3.2.5](#))

²⁵ Loi n° 95-101 du 2 février 1995 (Loi Barnier)

²⁶ 1^{er} février 2012 - Résolution sur la mise en œuvre du principe de précaution

- Le principe de prévention :

Ce principe intervient lorsque le risque est avéré et, a pour but d'anticiper et de prendre des mesures permettant d'éviter un risque connu et quantifié. Il est appliqué à partir de grands principes généraux :

- La limitation ou la suppression de l'exposition au danger.
- L'évaluation des risques.
- La substitution de la source du danger.
- La sensibilisation et l'information de la population au risque.

Exemple d'application :

Le chlordécone²⁷ peut être pris pour exemple, pour l'application du principe de prévention. Aujourd'hui, des études sont disponibles comme l'étude Sapotille²⁸, l'étude Kannari²⁹ et viennent documenter les risques liés à l'exposition de ce pesticide. A partir de ces travaux, l'ANSES a confirmé le lien entre l'exposition à la chlordécone et les effets sur la santé constatés. Ceux-ci ont permis à de formuler des recommandations pour sensibiliser la population cible, dans le but de limiter leur exposition au danger. Comme par exemple le plan chlordécone martinique informant la population par le biais de web-documentaire³⁰ et le programme Jafa³¹

Figure 5 - Schéma des risques avérés / suspectés



Pour ces raisons, le développement des stratégies de prévention du risque concernant les PE est une combinaison de ces deux principes. En France, des actions ont été mises en place

²⁷ Insecticide de la famille chimique des organochlorés

²⁸ Étude sur l'exposition alimentaire aux pesticides de la population antillaise

²⁹ Étude pour caractériser l'exposition au chlordécone de la population générale et de différentes sous-populations des Antilles

³⁰ <http://www.planchlordeconemartinique.fr/>

³¹ <https://www.martinique.ars.sante.fr/system/files/2017-08/14-jafa-Vweb3.pdf>

pour tenter de gérer ses risques suspectés ou avérés.

5.2. Politique de santé (PNSE, SNPE)

« Mon environnement, ma santé » est le 4ème Plan national Santé Environnement (PNSE) regroupant les plans thématiques en santé environnement et mobilisant l'ensemble des acteurs du territoire. Ce plan, en cours d'élaboration, est copiloté par 2 ministères : l'écologie et la santé, il s'articule autour de 4 grandes catégories d'enjeux :

- Enjeu de connaissances sur les expositions et les effets de l'environnement sur la santé des populations, « l'exposome ».
- Enjeu d'informer, communiquer et former les professionnels et les citoyens.
- Enjeu de réductions des expositions environnementales affectant la santé.
- Enjeu d'actions concrètes menées dans les territoires.

L'objectif du PNSE est de rassembler dans un document et une démarche, les actions visant à la réduction des facteurs de risques environnementaux pour la santé. Au sein de ce PNSE 4, existent de nombreuses interfaces avec les plans et stratégies, dont notamment la stratégie nationale sur les PE (SNPE) (Annexe 5). L'objectif principal de cette première stratégie nationale³² était la réduction de l'exposition de la population et de l'environnement aux PE.

Les principales actions de cette stratégie sont :

- Établir une liste des substances qui peuvent présenter des propriétés perturbatrices endocriniennes.
- Mener une campagne de communication grand public.
- Développer la formation des professionnels de santé et des agents des collectivités territoriales.

Le bilan de la SNPE1 a montré que la formation des professionnels de santé concernés est encore aléatoire (32).

Ainsi dans le cadre de la deuxième stratégie nationale³³, un axe a été proposé dans le

³² SNPE 1 (2014-2018)

³³ SNPE 2 (2019-2022)

but de permettre le développement de formations continues à destination des professionnels de santé, pour développer la prévention à l'exposition des PE auprès des personnes vulnérables.

Les éléments développés dans la partie suivante viseront à déterminer les besoins des professionnels pour réaliser cette mission de prévention qui leur est confiée.

5.3. Etat des connaissances des professionnels de santé (PS)

Le développement professionnel continu (DPC) en santé est une obligation inscrite dans la loi de modernisation du système de santé de 2016 par le biais du dispositif de DPC. Celle-ci indique, que tous les professionnels de santé doivent s'engager sur une période de trois ans dans une démarche individuelle d'amélioration de la qualité des soins.

Dans le cadre de la politique nationale de santé, le DPC suit des orientations prioritaires définies pour 2 ans. Il est paru récemment un arrêté ³⁴reprenant les orientations de 2020 à 2022, se définissant sur 4 grands axes :

- Mettre en place une politique de promotion de la santé, incluant la prévention, dans tous les milieux et tout au long de la vie.
- Garantir la qualité, la sécurité et la pertinence des soins.
- Renforcer la réflexion éthique en santé et la place des usagers dans leur prise en charge.
- Assurer la coordination et la continuité des parcours et des prises en charges.

L'orientation 6 reprend la notion de prévention et la prise en compte des pathologies imputables à l'environnement et des facteurs environnementaux pouvant avoir un impact sur la santé, en cohérence avec la SNPE dont l'un de ces axes, est le renforcement de la formation des professionnels.

Il sera développé dans la partie [5.3.1](#), une analyse sur les besoins des professions de santé concernant une formation sur les PE dans le cadre du DPC, qui s'intègre dans cette logique de prévention de la SNPE 2.

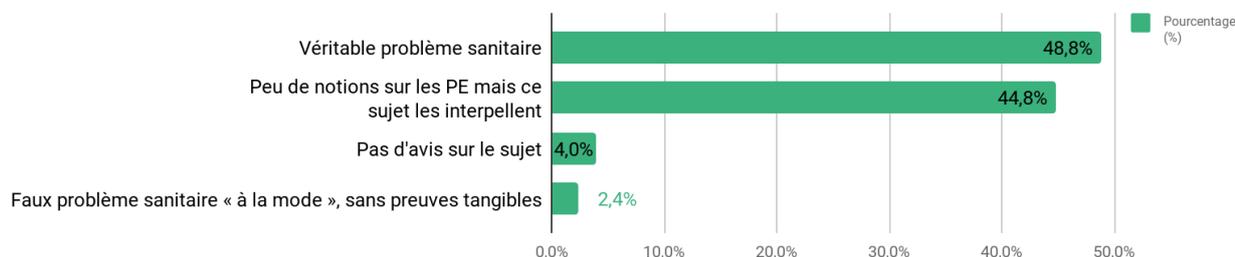
³⁴ Arrêté du 31 juillet 2019 définissant les orientations pluriannuelles prioritaires de développement professionnel continu pour les années 2020 à 2022

5.3.1. Etude préalable des besoins des professionnels

Les éléments développés par la suite se baseront sur les études décrites dans le [tableau 1](#).

La perception des perturbateurs endocriniens par les médecins

Figure 6 - Perception des perturbateurs endocriniens



Les retours des médecins sur leurs perceptions des PE montrent que plus de 93% (n=393) des répondants considèrent que ce sujet les interpelle ou représente pour eux un problème sanitaire. Les médecins ont aussi fait part de leurs expériences au quotidien. Les réponses sur leurs pratiques en consultation sur les PE montrent que 22,4% (n=101) des médecins généralistes indiquent être sollicités par leurs patients sur ce sujet. (33)

Une question sur la perception de leur rôle dans la prévention contre les PE a également été posée, 68,8% (n=289) des médecins ont répondu que cette mission leur revient (entre autres).

Thèmes abordés

Concernant les thèmes abordés par les professionnels de santé, une enquête menée, en majorité auprès de médecins, pédiatres, gynécologues obstétriciens et sages-femmes (34), indique que les professionnels déclarent être sollicités par les femmes enceintes sur les sujets suivants (thème des questions posées) :

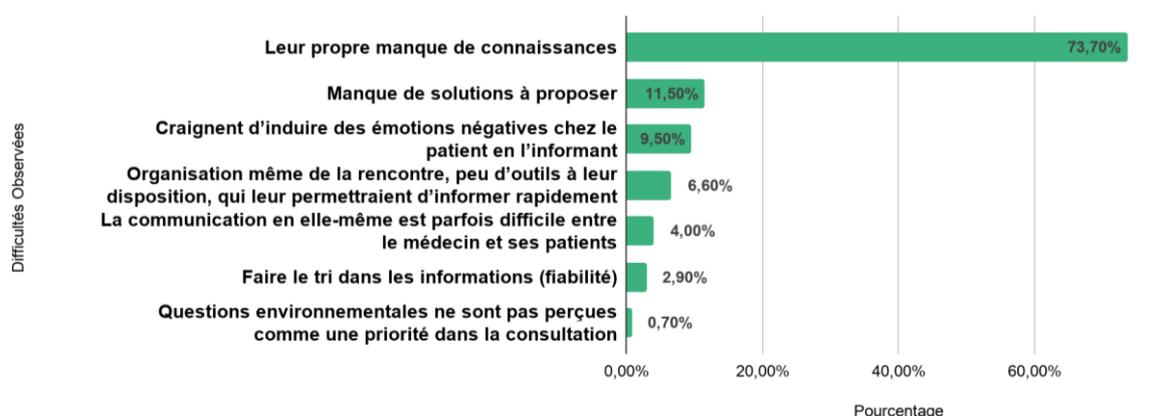
Figures 7 - Récapitulatif des thèmes des questions posées aux professionnels de santé



Les difficultés rencontrées dans le domaine de l'information des patients en SE

L'objectif de l'enquête était aussi d'évaluer le niveau de connaissance et d'information des professionnels dans le domaine de la santé environnementale d'une manière générale. Elle a permis de ressortir des résultats intéressants sur les difficultés que les professionnels de santé peuvent rencontrer dans le domaine de l'information.

Figure 8 - Les difficultés observées par les professionnels de santé



La figure ci-dessus, indique que 3 grandes difficultés observées ressortent dans le pourcentage des remarques des professionnels. Pour 73,7% des professionnels, la principale difficulté est le manque de connaissance théorique sur les sujets. Les deux autres difficultés identifiées pour 11,5% et 9,5% des professionnels de santé sont respectivement le manque de solutions à proposer et la crainte d'induire une situation anxiogène. Les professionnels indiquent qu'il est délicat d'informer les patients sur les risques, sans pouvoir leur proposer de solutions pertinentes.

Les besoins exprimés par les professionnels de santé

Au cours des analyses des besoins et des demandes exprimés, à la suite d'entretiens centrés sur les besoins en termes de formation, les professionnels de santé ont abordé deux domaines : les modalités de formation et les contenus.

- Pour le contenu de la formation

Les professionnels de santé ont rappelé la nécessité d'avoir des sources claires et des informations concrètes de manière à pouvoir les appliquer directement sur leur terrain d'exercice (86%). De plus, la majorité (76%) souhaite pouvoir aborder au sein de la formation, des mises en situation se rapportant à des événements de la vie quotidienne (41) et désirent également être formés sur différentes thématiques. La majorité est intéressée par les pratiques et les produits du quotidien, car les expositions à ceux-ci sont modifiables par les comportements et ce sont ces informations qu'ils vont préférentiellement transmettre à leurs patients.

Les professionnels désirent être informés sur toutes les habitudes modifiables au quotidien et sont également en demande d'informations spécifiques sur différents sujets comme :

- les cosmétiques pour femmes enceintes et nouveaux nés
- les produits alimentaires et d'allaitement
- les produits d'entretien de la maison, lessives et autres...

La synthèse des entretiens menés sur l'ensemble des sujets extrapolables aux thèmes des PE, nous rapporte plusieurs demandes. La première est la demande d'un « socle de base » sur les risques de santé environnementale, avec une description des risques les plus graves et/ou

les plus fréquents, savoir les hiérarchiser, ainsi que la connaissance des effets dus aux expositions environnementales. La seconde concerne la nécessité d'arguments valides, fiables, scientifiques, et des recommandations officielles. La dernière demande concerne le besoin d'être formés sur la communication de messages non anxiogènes aux patients.

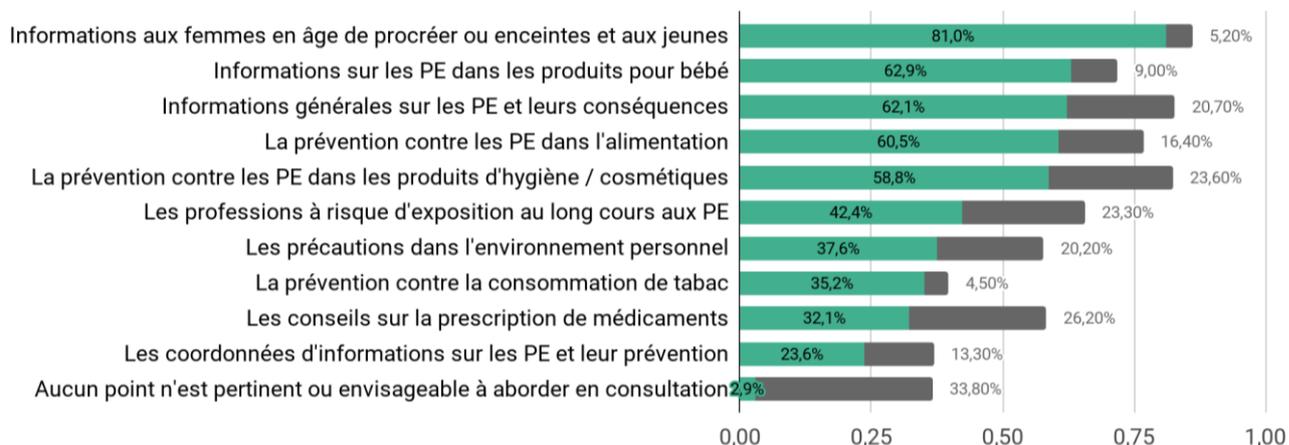
- Les modalités de formation

Les résultats indiquent que 72 % des professionnels de santé déclarent ne jamais utiliser de ressources issues de formation en ligne. Et dans un second temps, 76 % déclarent qu'ils se formeraient si une formation sur le sujet était inscrite dans le cadre du DPC.

Les situations types rencontrées

La figure ci-dessous, permet de faire ressortir des points jugés importants et pertinents abordés par les médecins dans le quotidien de leurs pratiques ainsi que des points jugés trop complexes à aborder. (33)

Figure 9 - Situations types jugées pertinentes



Près de 60 % des médecins indiquent que les situations d'informations des femmes en âge de procréer et des jeunes parents, les informations sur les PE dans les produits bébé, les informations générales sur les PE et leurs conséquences sur la santé, ainsi que l'alimentation et les produits d'hygiène et cosmétique sont jugés pertinentes. En opposition, environ 30 % des médecins jugent trop complexe d'aborder les sujets suivants : les informations générales sur les PE et leurs conséquences, la prévention contre les PE dans les produits d'hygiène et cosmétique, l'information concernant les professions à risque d'exposition à long terme et les précautions dans l'environnement personnel.

Ces retours permettent ainsi de ressortir des informations utiles sur des situations types,

pouvant être traitées dans le cadre d'une formation sur les PE.

Les freins et leviers identifiés

Des professionnels interrogés plusieurs mois après leur formation (sur l'impact sanitaires de l'environnement et les conseils de prévention) ont pu transmettre leur retour. Cela a permis d'identifier des leviers et des freins ([tab.5](#)).

Tableau 5 - Synthèse des freins et leviers identifiés dans le projet FEES

Les freins rencontrés par les professionnels de santé	Les leviers identifiés par les professionnels de santé
→ Manque de temps pour aborder ce sujet. (Conseil pratique)	→ Stratégies pour contourner les freins, à l'aide de conseils applicable à budget très réduit.
→ Difficultés pour communiquer avec des familles en situation socio-économique défavorable. (Conseil pratique)	→ Approche positive et non anxiogène → Les médias ne semblent pas suffisants pour modifier les comportements des patients, rôle important des PS.

5.3.2. Analyse des besoins des professionnels de santé

Entretien avec les professionnels de santé en contact avec la population cible

Sur la question du quotidien des professionnels de santé, il est apparu une différence de réponses selon les spécialités. Les médecins généralistes déclarent que peu de leurs patients viennent les interroger sur le sujet des PE, mais les jeunes couples et les femmes sont généralement les patients avec qui ils vont potentiellement plus fréquemment aborder le sujet.

« Les patients préoccupés sont peu fréquents et sont majoritairement des femmes enceintes et des jeunes couples » [n°1]

Un médecin a précisé que selon lui, le profil de leur patientèle (âge moyen, niveau socio-économique) influence de manière importante le nombre de patients préoccupés et qui s'interrogent sur le sujet. Une remarque est majoritairement revenue, la question du temps dédié

au sujet des PE. Lors d'une consultation vis à vis d'autres risques sur lesquels il faut aussi informer les patients, les professionnels de santé expriment une notion de priorisation des risques.

Les pédiatres endocrinologues sont à l'inverse très régulièrement interrogés sur le sujet, allant jusqu'à aborder à chaque consultation le sujet des PE.

« Les questions sur le sujet des perturbateurs endocriniens sont très fréquentes, presque à chaque consultation » [n°3]

Concernant les situations types pouvant être rencontrées au quotidien, les professionnels sont dans l'ensemble, restés assez général, en décrivant les sujets abordés par thématique. Ainsi ils sont généralement interrogés sur l'alimentation, notamment sur ce que peut manger une femme enceinte, sur les produits chimiques au quotidien ou encore sur les produits de bricolage.

Aucun des professionnels de santé interrogés ont exprimé d'éventuelles difficultés dans l'information aux patients. Ils ont cependant indiqué qu'il existe de nombreux conseils sur « flyer » et sur les sites internet (publiés par de nombreuses associations de patients et de préventions comme WECF, France asso santé...) et ont à la suite évoqué la nécessité d'un site référence ou de documents référencés présentant des sources fiables.

En termes de contenu, les professionnels répondant aux entretiens, reprennent les points clés identifiés dans l'étude préalable sur les besoins des professionnels de santé. Les médecins généralistes recommandent de développer une partie sur les connaissances scientifiques, mais aussi d'appuyer les conseils pratiques, de données de résultats d'études. Les praticiens ont lors des entretiens, évoqués la nécessité de méthodes de gestion en cabinet, des questions et des conseils pratiques à donner aux patients. Il est revenu au cours de plusieurs entretiens téléphoniques, une demande de documents références et/ou de sites recommandés pour la recherche d'informations complémentaires certifiées et fiables.

Sur la seconde partie de l'entretien, les professionnels ont été interrogés sur les attentes concernant les modalités de la formation. A la question sur les domaines à aborder, l'ensemble des professionnels a souligné la nécessité de séquences de formations courtes, dans le but de s'intégrer plus facilement aux pratiques du quotidien.

« Au vu du faible temps disponible des médecins généralistes pour les formations, je pense que la durée doit être d'un grand maximum de 1h par séance ». [n°2]

Questionnaire diffusés aux professionnels de santé

A la question visant à identifier les difficultés rencontrées lors d'une consultation pour l'information des patients sur le sujet des PE, les médecins (n=18) ont répondu sur une échelle de 1 à 10 ressentir un niveau de difficulté moyen de 6,40.

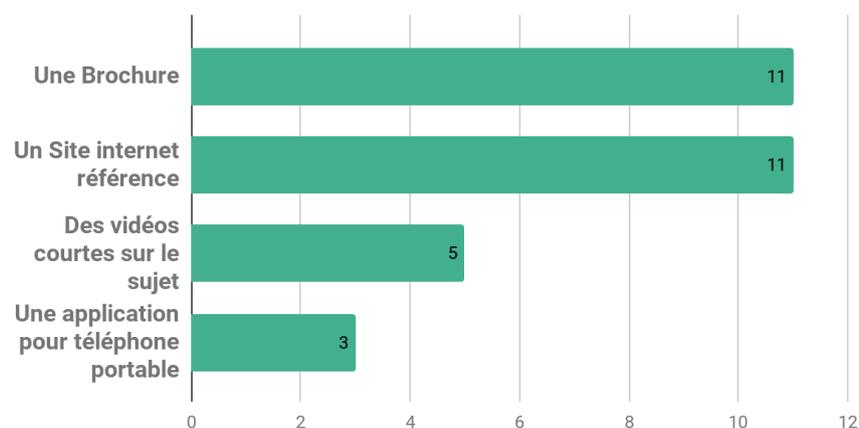
A partir des réponses complémentaires fournies par les répondants à la question, « Quelles difficultés avez-vous identifiées ? » pour répondre aux questions des patients, une analyse a été effectuée en 2 parties, une à partir de l'échantillon de médecin uniquement et une autre sur l'ensemble des professionnels de santé.

Les médecins ont identifié les difficultés suivantes : manque de recommandations, d'éléments et d'argumentaires à fournir aux patients. Ils ont aussi indiqué avoir un manque de connaissances scientifiques et pour finir ont identifié une difficulté au niveau de la perception du risque chez les jeunes couples concernant l'exposition aux PE.

Afin de bénéficier d'un plus grand échantillon de répondants, il a été analysé l'ensemble des professionnels (n=122). En plus de celles citées précédemment, une difficulté supplémentaire a été identifiée : le temps limité de la consultation.

Ensuite, il a été posé aux professionnels de santé des questions visant à identifier quels outils et méthodes seraient les plus adaptés pour développer leur connaissance sur le sujet des PE. Les résultats ont montré que les médecins ont une préférence pour les brochures et pour les sites internet de référence ([fig. 10](#)).

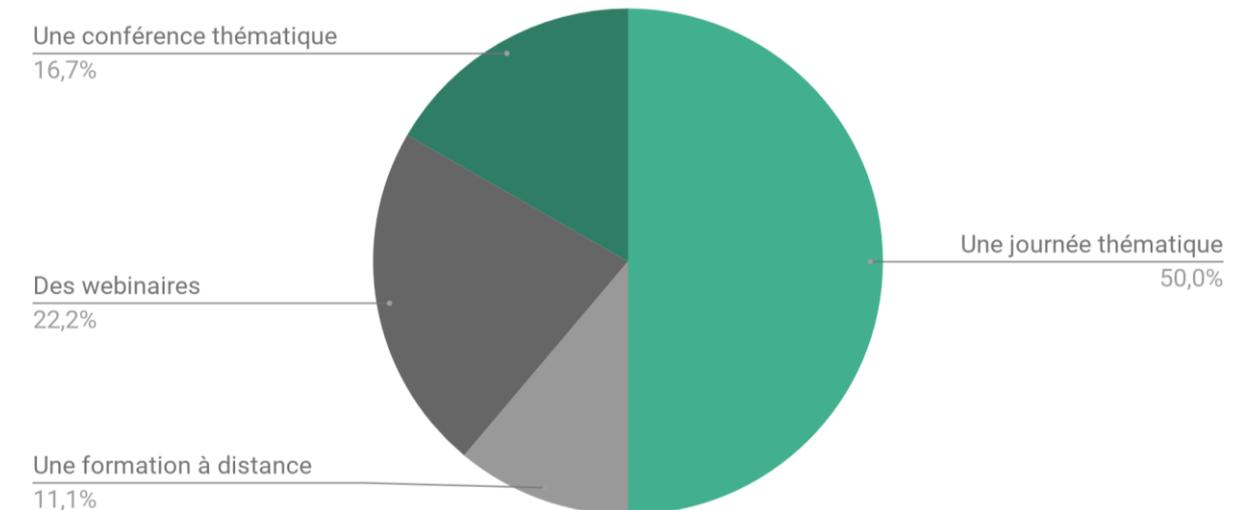
Figure 10 - Les outils d'amélioration de connaissance jugés pertinents par les médecins



Ils ont aussi été interrogés sur le format leur semblant le plus pertinent pour améliorer

leurs compétences sur le sujet. Près de 50 % des médecins interrogés, indiquent une journée thématique et 23 % des réponses indiquent que la formation à distance est un format adapté (fig.11).

Figure 11 - Les formats jugés pertinents par les professionnels de santé



Une recherche sur les thématiques les plus abordées lors d'une consultation, tous les professionnels confondus et de manière séparée uniquement pour les médecins, fait ressortir que les mêmes thématiques sont rencontrées quelle que soit la profession. La thématique de l'alimentation est la première abordée par ordre d'importance lors d'une consultation, suivie par les produits d'hygiène / cosmétiques, puis par les produits ménagers.

Focus group

En invitant les participants à faire part de leurs réflexions, sur la base de leurs pratiques et de leur expérience personnelle, la première question a visé à identifier le niveau de formation des professionnels présents. L'ensemble des participants ont informé qu'ils n'avaient jamais reçu de formation initiale, ni de formation continue sur le sujet des PE. Puis un échange a débuté sur la façon dont les praticiens abordent le sujet avec leurs patients. Il est ressorti de manière générale que le sujet était abordé via une entrée par la pathologie, comme par exemple des questions sur une pathologie particulière.

Les médecins ont à la suite identifié un certain nombre de difficultés, notamment: un manque de connaissances scientifiques sur les PE, un manque de moyens et de méthodes de communication sur ce sujet anxiogène. Ils ont ensuite évoqué une priorisation des risques par

rapport à d'autres sujets de prévention aussi nécessaires. Ils ont identifié une difficulté sur le changement d'habitude à avoir, pour parler des PE au cours d'une consultation et pour finir évoquer le temps qui, lors d'une consultation, est limité.

A la suite, un échange sur leurs potentielles attentes et demandes dans le but d'identifier les besoins pour la formation a été lancé. Au cours de celui-ci, les praticiens ont notamment évoqué la nécessité d'un site de référence et/ou de documents référencés pouvant être réutilisable au cours de leur pratique regroupant des conseils pratiques appuyé d'études scientifiques, des informations permettant d'aiguiller les patients vers des sources fiables ou des organismes de prise en charge.

Les professionnels de santé ont ensuite échangé sur les modalités d'une formation à distance et ont exposé les faits suivants. La formation doit pour eux, permettre plus de facilités, au niveau horaire, date et temps de participation. De plus, une des limites soulignées a été le manque d'échange possible avec leurs confrères lors de leur apprentissage. Un point leur a semblé important à soulever, il s'agit de la différence du niveau de connaissances sur les PE entre les spécialités en comparant les endocrinologues et les médecins généralistes.

Afin de moduler la formation, en fonction de la spécialité, il a été suggéré d'intégrer des thèmes, permettant ainsi aux participants de choisir un minimum de sujets/parties pour valider la formation. Tout en gardant la possibilité de se former au sujet, en prenant en compte leurs connaissances de base et leur intérêt. L'échange a ensuite évolué vers l'identification de situation-type, celle-ci est restée assez générale dans l'ensemble. Il est ressorti trois types de situations : les femmes enceintes, les bébés et la vaccination.

A la suite de l'ensemble des remarques évoquées par les professionnels de santé, ceux-ci ont fait part d'un point d'attention au niveau de l'accroche (titre donné à la formation), car selon eux, beaucoup de professionnels ne voient pas forcément ce qu'il y a derrière le mot « perturbateurs endocriniens ». Il serait donc intéressant d'associer dans le titre les principaux effets connus, les exemples donnés sont les mots suivants : cancer, reproduction, grossesse, femme enceinte...

6. Discussion

Ce travail montre, que même si une définition des PE est aujourd'hui admise par l'ensemble de la communauté scientifique, il persiste une difficulté concernant les critères

réglementaires permettant d'identifier des PE. Ceux-ci sont complexes pour plusieurs raisons :

- La multitude de variétés des substances chimiques potentielles
- L'ubiquité des sources d'exposition (produits du quotidien, alimentation, eau, air)
- La concentration (effet faible dose)
- La multiplicité de leurs mécanismes d'action
- Les interactions potentielles (effets « cocktail »)
- La durée d'exposition (chronique)
- La période d'exposition (fenêtre de vulnérabilité)

Leur définition est pourtant essentielle car cela permettrait l'encadrement de ces substances dans les dispositifs réglementaires.

Toutes les substances chimiques destinées à la production, commercialisation ou circulation au sein de l'Union européenne sont dans l'obligation de suivre des tests OCDE, dans le cadre de l'application de la réglementation. Ces tests ont pour but de définir leurs propriétés chimiques et leur potentiel risque toxique. Les procédures standardisées de détection des PE sont élaborées à partir des connaissances disponibles, dans la littérature scientifique, des effets de PE sur la santé.

Cependant, si aucuns critères d'identifications règlementaire des perturbations endocriniennes n'est déterminés de manière claire, seules les substances connues et ayant fait l'objet de nombreuses études scientifiques, observant leurs effets indésirables, serviront de base pour déterminer les tests nécessaires et juger ou non de la présence de propriété de perturbation endocrinienne de ces substances.

Il y a donc un risque que des substances possédant des propriétés de perturbation endocrinienne, passent ces tests standardisés sans pour autant être identifiées comme tels. En effet, les mécanismes d'action des substances perturbateurs endocriniens sont complexes et ne sont pas tous identifiés. On peut prendre pour exemple, l'absence de test jugeant les effets métaboliques induit par une perturbation endocrinienne. Cet effet est à l'heure actuelle faiblement documenté dans la littérature scientifique et donc inexistant en terme d'évaluation standardisé.

Ce travail fait l'état des dispositifs réglementaires appliqués et a permis de mettre en évidence que seuls les réglementations phytosanitaires, biocides et les dispositifs médicaux

possèdent à l'heure actuelle une définition légale des PE.

Ce manque, au sein des autres réglementations sectorielles, peut être expliqué pour la raison suivante : les réglementations sectorielles se basent toutes sur une approche par usage, dite « approche verticale », ce qui induit une situation paradoxale puisque l'utilisation d'un PE peut être interdite dans un secteur, mais tolérée dans un autre.

Ce travail permet ainsi d'appréhender un manque de communication entre les réglementations et la nécessité d'une harmonisation avec une approche plus horizontale. De ce fait, les PE ne doivent donc pas être définis uniquement par leurs usages.

L'application du principe de précaution, veut qu'une substance soupçonnée d'avoir des propriétés de PE, soit considérée comme telle jusqu'à preuve du contraire. Mais dans les faits, ce principe est rarement appliqué.

Actuellement, les réglementations disposant d'une définition de PE ³⁵, requièrent la preuve d'un lien de causalité, entre l'exposition et la survenue d'un effet néfaste. Ces réglementations négligent en partie la possibilité d'une incertitude scientifique, dû à l'impossibilité d'identifier ce lien. Cela rend donc, difficile l'application de ce principe.

Dans ce contexte, où de nombreuses difficultés scientifiques et des incohérences réglementaires sont observées, on peut supposer que la diminution de confiance envers les pouvoirs publics et le développement de l'inquiétude de la population vis à vis des risques liés aux PE rendent indispensable, la mise en place de stratégies de prévention.

En plus des difficultés inhérentes au sujet des PE, ce travail a permis de mettre en évidence les difficultés rencontrées par les professionnels de santé sur ce sujet.

L'analyse sur le besoin des professionnels de santé présente cependant certaines limites. La première, concerne le recensement des enquêtes et études existantes pour l'analyse préalable du sujet. Un élargissement de l'analyse au thème plus large de la santé-environnement a dû être effectué, en raison d'un faible nombre d'études existantes sur les besoins des professionnels, sur ce sujet spécifique des PE. L'impact de ce biais reste relatif, en raison des attentes et de besoins proches du sujet nous concernant.

³⁵ Biocide, Phytosanitaire et les dispositifs médicaux

La seconde limite observée concerne les retours des professionnels du focus group. La seule discussion menée auprès des médecins généralistes, nous amène à nuancer les données recueillies, en raison du faible échantillonnage. Elle ne peut en conséquence être représentative de l'opinion de l'ensemble des professionnels, mais permet toutefois de se donner une idée générale.

Ce travail montre que les professionnels de santé, ont un niveau de connaissance variable selon leurs spécialités. Ils nous apprennent également qu'ils ne possèdent pas l'argumentaire nécessaire pour répondre aux questionnements préoccupants leurs patients et craignent au contraire, de voir induire chez les patients des situations anxieuses s'ils abordent le sujet.

L'ensemble des études et analyses de ce travail convergent vers une même réponse à notre questionnement. Les professionnels de santé ne sont pas armés en termes de connaissances, de communication, et d'outils, pour répondre à leurs patients dans ce contexte d'incertitude et de flou réglementaire autour des PE.

Une série de recommandations a pu ressortir de cette analyse (voir annexe 7). Au vu de l'étude préalable, des échanges et retours effectués auprès des professionnels, il apparaît nécessaire d'aborder, au sein des formations, des thématiques en lien avec les questions des patients comme l'alimentation, les produits du quotidien, les produits de bricolage, les cosmétiques ...

Le choix des professions ciblées dans l'analyse des besoins des professionnels de santé, peut-être considéré aussi comme une limite. En effet, les professionnels ciblés par cette analyse ont été choisis en raison de leur identification au sein de l'évaluation du premier plan de la SNPE. Cette évaluation a mis en évidence les professions suivantes, les médecins généralistes, les gynécologues, les pédiatres, les endocrinologues ainsi que les sages-femmes comme les professions potentiellement les plus en contact avec les populations vulnérables identifiées (femmes enceintes, jeunes couples et nourrissons). Ce qui amène à l'interrogation suivante : pourquoi ne pas avoir inclus la profession de pharmacien, qui a, elle aussi des contacts fréquents avec ces populations vulnérables.

Il apparaît tout à fait opportun, d'appliquer les recommandations faites précédemment sur la formation des professionnels de santé, aux professions ciblées, et d'y intégrer la profession de pharmacien. Permettant aussi, d'élargir cette stratégie de lutte contre les perturbateurs

endocriniens à d'autres acteurs de prévention.

De plus, la communication apparaît comme un élément clé. Elle ne doit pas être orientée uniquement sur les PE, mais doit plutôt intégrer les PE dans le sujet plus large des produits chimiques, en formulant des messages concernant des situations de la vie quotidienne, simples et adaptés à l'ensemble des catégories socio-professionnelles.

Les professionnels doivent sortir de la formation sur les PE avec les compétences nécessaires pour tenir un discours adapté, positif, non anxiogène et pouvant impacter les habitudes de vie modifiable de la population générale.

A l'heure actuelle, la stratégie de prévention développée par le ministère de la santé en réponse à ce contexte d'incertitudes, est de favoriser les bons gestes ou habitudes auprès de la population pour aller vers une sobriété d'exposition aux produits chimiques. A l'image du site « Agir pour bébé » qui informe sur l'influence pendant la grossesse et la petite enfance des environnements (chimiques, physiques, sociaux...) sur leur santé.

Cependant, en mettant en regard les résultats obtenus lors de l'analyse des besoins et les messages donnés par le site internet, des limites apparaissent : les messages communiqués ne sont pas toujours adaptés à l'ensemble des catégories socio-professionnelles, tant d'un point de vue économique que d'un point de vue de la littératie³⁶. La deuxième limite apparue concerne le manque de priorisation des messages, cet ensemble semblent être sur le même niveau de risques d'exposition.

De la même manière que pour les professionnels de santé les recommandations concernant la nécessité de messages simples, clairs, adaptés et hiérarchisés pour l'ensemble de la population, développé dans ce travail, pourraient également être appliquées aux messages communiqués sur ce site internet.

³⁶ Aptitude à lire, à comprendre et à utiliser l'information écrite dans la vie quotidienne.

7. Conclusion

Des mesures établies par les autorités publiques visent à améliorer leurs encadrements et à mettre en place une stratégie de prévention à l'exposition des PE, notamment avec la SNPE 2, dont la stratégie est d'investir sur le renforcement des connaissances, la communication grand public et les formations des professionnels.

Le travail réalisé, permet ainsi de prendre la mesure de l'état actuel de ces connaissances et des dispositifs appliqués. Il permet aussi d'appréhender les incertitudes scientifiques existantes, ainsi que les difficultés des autorités à s'accorder sur la définition même du terme « perturbateur endocrinien ».

La stratégie de prévention à l'exposition aux PE place les professionnels de santé comme premier levier pouvant agir et appliquer ces stratégies de prévention. Mais les résultats de l'analyse sur leurs besoins ont permis d'identifier, plusieurs éléments pouvant avoir un impact sur la prévention à l'exposition aux PE. Les professionnels de santé ont indiqué avoir une méconnaissance sur ce sujet. Ils ont exprimé un besoin de formation pouvant répondre à leurs attentes en matière de contenus, mais aussi de modalités de formation.

Aussi, dans le contexte d'incertitude scientifique actuel, il apparaît que les informations sur ce sujet restent toutefois disponibles facilement sur internet, mais quelquefois incomplètes ou de sources peu fiables. Elles peuvent être la source de messages anxiogènes auprès des populations. Un point de vigilance est ressorti dans l'analyse, les professionnels de santé ont exprimé le besoin d'être formé à communiquer sur ce sujet complexe et présentant un fort potentiel anxiogène, et la nécessité de disposer d'outils pour transmettre des messages adaptés à la population.

Ainsi une formation ayant pour objectif le renforcement des connaissances des professionnels de santé est primordiale, pour permettre aux professionnels d'être un relais de l'information vers la population. Elle contribuerait de cette manière à la réalisation de l'objectif principal de la stratégie de prévention : la réduction de l'exposition de la population aux perturbateurs endocriniens.

8. Bibliographie

1. WHO | Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors [Internet]. WHO. [cité 21 août 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/
2. Carson R, Darling L, Darling L, Houghton Mifflin Company, Riverside Press (Cambridge Mass). Silent spring. Boston; Cambridge [Mass.: Houghton Mifflin Company ; The Riverside Press; 1962.
3. Semenza JC, Tolbert PE, Rubin CH, Guillette LJ, Jackson RJ. Reproductive toxins and alligator abnormalities at Lake Apopka, Florida. Environ Health Perspect. oct 1997;105(10):1030-2.
4. Facemire CF, Gross TS, Guillette LJ. Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? Environ Health Perspect. mai 1995;103(Suppl 4):79-86.
5. D.E.S. France - Réseau D.E.S. France [Internet]. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: http://www.des-france.org/accueil/article.php?rubrique=8#60_France
6. Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-76514.html>
7. Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. Endocrinology. 1 juin 1993;132(6):2279-86.
8. Communication de la commission au conseil et au parlement européen sur la mise en oeuvre de la stratégie communautaire concernant les perturbateur endocriniens (1999) [Internet]. Commission Européen; 1999 p. 46. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2001/FR/1-2001-262-FR-F1-1.Pdf>
9. Endocrine disruptors: Study on gathering information on 435 substances with insufficient data [Internet]. European Commission DG ENV; 2002 nov [cité 8 août 2019] p. 279. Disponible sur: https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/bkh_report.pdf

10. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, et al. Estimating Burden and Disease Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2015;100(4):1245-55.
11. Baromètre 2018 [Internet]. [cité 21 août 2019]. Disponible sur: <http://barometre.irsn.fr/essentiels2018/#p=28>
12. Cahiers de la recherche n°13 - Les perturbateurs endocriniens [Internet]. [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/CDLR-mg-PerturbateursEndocriniens13.pdf>
13. Jenkins S, Wang J, Eltoum I, Desmond R, Lamartiniere CA. Chronic oral exposure to bisphenol A results in a nonmonotonic dose response in mammary carcinogenesis and metastasis in MMTV-erbB2 mice. *Environ Health Perspect.* nov 2011;119(11):1604-9.
14. Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). *Reproduction et environnement.* 2011.
15. Casas M, Chevrier C, Hond ED, Fernandez MF, Pierik F, Philippat C, et al. Exposure to brominated flame retardants, perfluorinated compounds, phthalates and phenols in European birth cohorts: ENRIECO evaluation, first human biomonitoring results, and recommendations. *Int J Hyg Environ Health.* juin 2013;216(3):230-42.
16. Radke EG, Braun JM, Meeker JD, Cooper GS. Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence. *Environ Int.* 2018;121(Pt 1):764-93.
17. Stroheker T, Cabaton N, Nourdin G, Régnier J-F, Lhuguenot J-C, Chagnon M-C. Evaluation of anti-androgenic activity of di-(2-ethylhexyl)phthalate. *Toxicology.* 1 mars 2005;208(1):115-21.
18. Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RHN, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 2015;30(4):963-72.

19. Wang C, Yang L, Wang S, Zhang Z, Yu Y, Wang M, et al. The classic EDCs, phthalate esters and organochlorines, in relation to abnormal sperm quality: a systematic review with meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 25 janv 2016 [cité 21 août 2019];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4726156/>
20. Cai H, Zheng W, Zheng P, Wang S, Tan H, He G, et al. Human urinary/seminal phthalates or their metabolite levels and semen quality: A meta-analysis. *Environ Res*. oct 2015;142:486-94.
21. Ferguson KK, McElrath TF, Meeker JD. Environmental phthalate exposure and preterm birth. *JAMA Pediatr*. janv 2014;168(1):61-7.
22. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection. European Parliament; 2019 mars p. 132.
23. Rosenmai AK, Dybdahl M, Pedersen M, Alice van Vugt-Lussenburg BM, Wedeby EB, Taxvig C, et al. Are structural analogues to bisphenol a safe alternatives? *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. mai 2014;139(1):35-47.
24. Kristensen DM, Mazaud-Guittot S, Gaudriault P, Lesné L, Serrano T, Main KM, et al. Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(7):381–393.
25. Albert O, Desdoits-Lethimonier C, Lesné L, Legrand A, Guillé F, Bensalah K, et al. Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro. *Hum Reprod Oxf Engl*. juill 2013;28(7):1890-8.
26. Gurría A. Endocrine disrupting chemicals (OCDE). mars 2018;26.
27. Liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation - ECHA [Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible sur: https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table?p_p_id=disslists_WAR_disslistsportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=2&p_p_col_count=3&_disslists_WAR_disslistsportlet_keywords=&_disslists_WAR_disslistsportlet_orderByCol=dte_inclusion&_disslists_WAR_disslist

sportlet_advancedSearch=false&_dissslists_WAR_dissslistsportlet_casNumber=&_dissslists_WAR_dissslistsportlet_deltaParamValue=50&_dissslists_WAR_dissslistsportlet_andOperator=true&_dissslists_WAR_dissslistsportlet_haz_detailed_concern=&_dissslists_WAR_dissslistsportlet_name=&_dissslists_WAR_dissslistsportlet_orderByType=desc&_dissslists_WAR_dissslistsportlet_ecNumber=&_dissslists_WAR_dissslistsportlet_dte_inclusionFrom=&_dissslists_WAR_dissslistsportlet_dte_inclusionTo=&_dissslists_WAR_dissslistsportlet_doSearch=&_dissslists_WAR_dissslistsportlet_resetCur=false&_dissslists_WAR_dissslistsportlet_delta=200

28. EUR-Lex - 32006R1907 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 21 août 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX%3A32006R1907>
29. Perturbateurs endocriniens. Cadre réglementaire - Risques - INRS [Internet]. [cité 21 août 2019]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/cadre-reglementaire.html>
30. European Chemical Agency (ECHA) and European Food Safety Authority (EFSA) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC), Andersson N, Arena M, Auteri D, Barmaz S, Grignard E, et al. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. EFSA J. 1 juin 2018;16(6):e05311.
31. N'Tumba-Byn T, Moison D, Lacroix M, Lecureuil C, Lesage L, Prud'homme SM, et al. Differential effects of bisphenol A and diethylstilbestrol on human, rat and mouse fetal leydig cell function. PloS One. 2012;7(12):e51579.
32. La stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens : évaluation de la mise en œuvre et propositions d'évolution - IGAS - Inspection générale des affaires sociales [Internet]. [cité 21 août 2019]. Disponible sur: <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article654>
33. Cardin A-S. Elaboration d'un guide de conseils préventifs contre les risques liés aux perturbateurs endocriniens à l'usage des médecins généralistes: évaluation nationale de ce guide par 420 médecins généralistes [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nice-Sophia Antipolis. Faculté de Médecine; 2016.
34. Plesse C, Vonau, A, Anouk T. Synthèse des enquêtes auprès des professionnelles et des

mères, du Pays de Vitré, Porte de Bretagne. Bretagne: Réseau de santé périnatale
« Bien Naître en Ille-et-Vilaine »; Report No.: 1.

9. Liste des annexes

Annexe 1 - Entretien semi directif (~ 30 min)	63
Annexe 2 - Grille d'entretien	66
Annexe 3 - Questionnaire à destination des professionnels de santé en périnatalité	67
Annexe 4 - Effectifs échantillon questionnaire	68
Annexe 5 - Le PNSE 4 et ses interfaces avec les autres plans et stratégies 2020	70
Annexe 6 - Description des professions interrogées lors des entretiens	71
Annexe 7 - Recommandations sur les besoins de formation des professionnels de santé	72
Annexe 8 - Destinations et fonctions des réglementations sectorielles	73

Annexe 1 - Entretien semi directif (~ 30 min)

Discours d'introduction

Contexte: Je me présente et explique le contexte de ma thèse professionnelle

A la suite des conclusions de la première stratégie nationale des PE 2014-2018 (SNPE), des actions de formation, de sensibilisation et d'information ont été intégrées à la fois dans le plan national santé environnement (PNSE) et sont prévues dans la seconde SNPE. Le bilan de la SNPE1 a montré que **la formation des professionnels de santé concernés était encore aléatoire. Dans le cadre de la mise en place de la 2^{ème} stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens**; l'action 10 de l'axe 3 vise à:

“Permettre le développement de la formation continue des professionnels de santé sur les risques chimiques, liés notamment aux PE, et s'appuyer sur les professionnels de santé pour développer la prévention auprès des couples et des parents”.

Dans le cadre de l'application de l'axe 3, la DGS a sollicité l'EHESP pour mettre en œuvre une formation à distance (EAD) pour les professionnels de santé dans le cadre du DPC sur les PE.

Questions - Réponses

Questions d'entretien	Réponses
<p>Question sur le quotidien:</p> <p>1) Recevez-vous régulièrement des patients préoccupés par le sujet des PE ?</p> <p>2) Après avoir recensé l'ensemble des études concernant les besoins des professionnels pour une formation à distance, il est ressorti que les PS demandent des réponses aux questions des patients (question/réponse). J'aurais souhaité savoir si vous aviez des exemples de question type de</p>	

patient sur ce sujet ? Ou encore des exemples de situations types ?

3) Quels profils de patients est-ce ? Sur quels sujets vous interrogent-ils ?

4) Avez-vous quelques exemples types de question que vous posent vos patients ?

5) Quelles sont les difficultés et obstacles lorsque les patients vous interrogent sur le sujet des PE que vous avez rencontré personnellement ?

6) Place au PE dans une consultation (temps, perception des PE par les patients, ...) ?

Question sur les modalités de formation :

Nous avons identifié dans un premier temps les PS suivants : Dermato, Pédiatre, Gynéco, Endocrino et Médecin généraliste.

7) Voyez-vous d'autres spécialités qui devraient être visés en priorité par la formation ?

8) Avez-vous déjà suivi une formation DPC en ligne ?

9) Quels domaines/sujets des PE souhaiteriez-vous voir aborder dans la formation ?

[Connaissance scientifique/Connaissance réglementaire/ Conseils pratiques (élément de

réponse aux questions courantes, description applications utiles) / Produit du quotidien?]	
--	--

Annexe 2 - Grille d'entretien

Objectifs	Questions	Relances
Identifier la représentation des PE pour les professionnels de santé	Pour vous qu'est-ce qu'un PE ? Que représentent les PE pour vous ?	Vous sentez-vous concerné par les questions?
Identifier le niveau de formation sur les PE	Avez-vous reçu des informations relatives au PE lors de votre formation initiale/ d'une formation continue ?	Vous êtes-vous informé(e) par vos propres moyens ?
Identifier les pratiques quotidiennes d'information des patients au sujet des PE des professionnels de santé	Recevez-vous régulièrement des patients préoccupés par le sujet des PE ? Comment cela se passe en pratique quand un patient vous interroge sur les PE ?	Quels profils de patients est-ce ? Sur quels sujets vous interrogent-ils ? Avez vous quelques exemples types de question que vous posent vos patients ?
	Quel est le rôle pour vous d'un médecin vis à vis des PE pour son patient ?	
	Quelles difficultés potentielles dans l'information des patients avez-vous identifiés ?	Place au PE dans une consultation (temps, perception des PE par les patients, ...)?
Identifier les besoins pour la formation	Quels domaines/sujets des PE souhaiteriez-vous aborder ?	Hiérarchisation : <ul style="list-style-type: none"> - Connaissance scientifique? - Connaissance réglementaire? - Conseils pratiques? (élément de réponse aux questions courantes, description applications utiles) - Produit du quotidien? Proposer un ordre de priorité
	Quelle durée de formation ? (6h	Préféreriez-vous une formation sur un

	/8h/10h)	format d'une journée entière ou une formation fractionné sur 1 mois
	Quel format vous semble le plus adapté?	Vidéo (Mooc), QCM, Séance d'échange en visio avec Experts
	Pour la qualification de la personne en charge de la formation ?	
	Avez-vous déjà ou aimeriez-vous suivre une formation à distance	
Identifier d'autre élément non évoqués dans l'échange	Avez-vous autres choses à ajouter ?	
Identification du professionnel	Formation, Parcours, Profession, Ancienneté	

Questions complémentaires

Quelles sont les circonstances/situations/raisons pour lesquelles vos patients vous interrogent sur le sujet ?

Quelle est votre expérience personnelle concernant les PE ?

Quelles sont les difficultés et obstacles lorsque les patients vous interrogent sur le sujet des PE que vous avez rencontrés personnellement ?

Que pensez-vous personnellement d'une formation à distance sur les PE dans le cadre d'un DPC?

Qui a déjà suivi une formation DPC en ligne ?

Quels seraient vos besoins, en tant que professionnel de santé pour pouvoir répondre à vos patients ?

Quels sujets devraient être abordés au sein d'un DPC pour vous ?

Annexe 3 - Questionnaire à destination des professionnels de santé en périnatalité

-Réseau Périnatalité -

Merci d'avoir accepté de répondre à ce questionnaire. Nous tenons à vous rappeler que les informations recueillies seront traitées de manière anonyme.

1) Selon vous, quel(s) outil(s) serai(en)t pertinent(s) pour améliorer les compétences des professionnels de santé concernant la prévention contre les perturbateurs endocriniens?

- Une Brochure
 - Un Site internet référence
 - Des vidéos courtes sur le sujet
 - Une application pour téléphone portable
-

2) Selon vous, quel format serait pertinent pour améliorer les compétences des professionnels de santé concernant la prévention contre les perturbateurs endocriniens? (Choix simple)

- Une formation à distance
 - Une conférence thématique dans un congrès
 - Une journée thématique
 - Des webinaires
-

3) Identification des niveaux de difficultés potentielles dans l'information des patients sur le sujet des perturbateurs endocriniens:

- Sur une échelle entre 1 à 10, quel temps accordez-vous durant une consultation à ce sujet ?
 - Sur une échelle entre 1 à 10 à quel niveau de difficulté vous situez vous pour répondre aux interrogations des patients
-

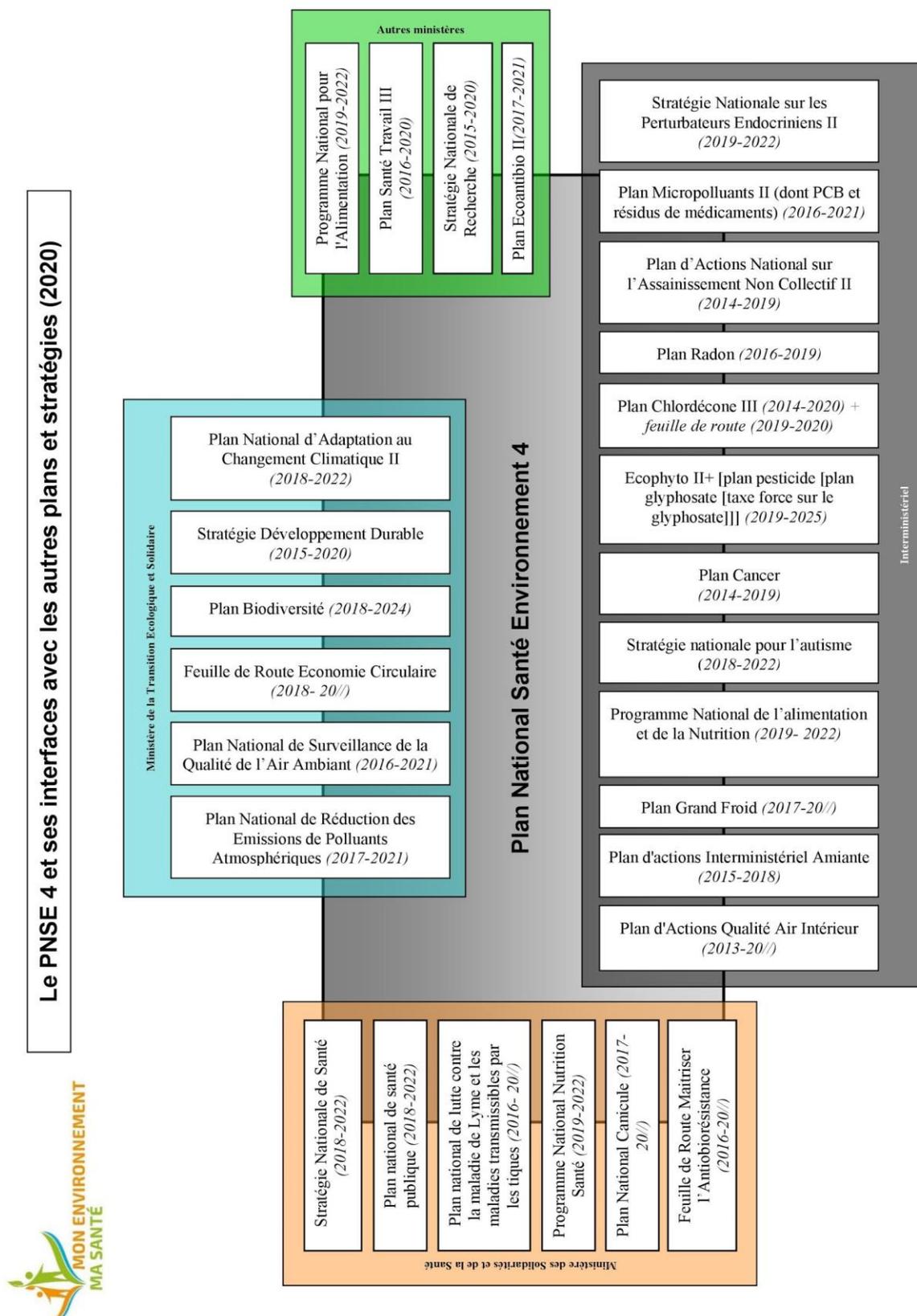
4) Quelles difficultés avez-vous identifiées : Réponse ouverte (réponse facultative)

Annexe 4 - Effectifs échantillon questionnaire

Profession	Effectifs
Sage femme	78
Infirmière Puéricultrice	26
Gynécologue	4
Médecin généraliste	10
Pédiatre	3
Chirurgien	1

Lieu d'exercice	Effectifs
Association	1
Exercice libéral	28
PMI	22
En Établissement de santé	71

Annexe 5 - Le PNSE 4 et ses interfaces avec les autres plans et stratégies 2020



Annexe 6 - Description des professions interrogées lors des entretiens

N° d'entretien	Professions	Ancienneté
1	Médecin Généraliste	> 5 ans
2	Médecin Généraliste	> 10 ans
3	Pédiatre Endocrinologue	>5 ans
4	Gynécologue	> 20 ans
5	Chargé de projet en prévention	NA
6	Sage femme	NA
7	Dermatologue	NA

Annexe 7 - Recommandations sur les besoins de formation des professionnels de santé

Concernant les modalités de la formation/ format :

Recommandation n° 1 : Séance de courte durée entre 1h et 2h maximum, le soir le mardi et le jeudi.

Recommandation n° 2 : Fractionnement des séances par semaine avec possibilité de le faire en fonction de leur temps disponible.

Recommandation n° 3 : Support de lecture et document de référence pouvant être réutilisables. En faisant le lien avec des sites référencés ou document, centre spécialisé, ...

Recommandation n° 4 : Validation à distance des connaissances acquises lors de la formation.

Contenu de la formation et compétences visées :

Recommandation n° 5 : Aborder des thématiques en lien avec les questions des patients : alimentation, produits du quotidien, bricolage, cosmétiques ...

Recommandation n° 6 : Exposer des situations de la vie quotidienne

Recommandation n° 7 : Donner des conseils adaptés à chaque niveau socio-économique

Recommandation n° 8 : Permettre aux professionnels d'avoir un discours positif et non anxiogène.

Règlement Phytosanitaire

Au niveau réglementaire, une distinction existe entre les produits phytosanitaires et les produits biocides. Les produits phytosanitaires sont des produits permettant de protéger les végétaux en détruisant ou en éloignant les organismes nuisibles indésirables (y compris les végétaux indésirables) ou en exerçant une action sur les processus vitaux des végétaux.

La réglementation phytosanitaire³⁷ établit les règles de l'autorisation de mise sur le marché des produits phytosanitaires, ainsi que l'utilisation et le contrôle de ceux-ci dans l'UE.

→ Article 23: Critères d'approbation des substances de base

« 1. Les substances de base sont approuvées conformément aux paragraphes 2 à 6. Par dérogation à l'article 5, l'approbation est valable pour une période illimitée.

Aux fins des paragraphes 2 à 6, une substance de base est une substance active:

- qui n'est pas une substance préoccupante; et
- qui n'est pas intrinsèquement **capable de provoquer des effets perturbateurs sur le système endocrinien**, des effets neurotoxiques ou des effets immunotoxiques; et
- dont la destination principale n'est pas d'être utilisée à des fins phytosanitaires, mais qui est néanmoins utile dans la protection phytosanitaire, soit directement, soit dans un produit constitué par la substance et un simple diluant; et
- qui n'est pas mise sur le marché en tant que produit Phytosanitaire.»

Règlement Biocide

Les produits biocides sont destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toutes autres manières par une action autre que physique ou mécanique (Herbicides, fongicides, insecticides, acaricides...).

La réglementation biocide³⁸ concerne la mise sur le marché et l'utilisation des produits

³⁷ Règlement (CE) n° 1107/2009 du 21 octobre 2009

³⁸ Règlement (CE) n° 528/2012 du 22 mai 2012

biocides. Elle fonctionne sur la base d'un système d'autorisation et d'approbation des substances actives destinées à être mises sur le marché en tant que produits biocides.

Les dispositifs médicaux (DM)

La réglementation sur les dispositifs médicaux³⁹ a pour objectif l'évaluation avant et la surveillance après la mise sur le marché, ainsi qu'une transparence et une traçabilité des DM au sein de l'UE.

Les cosmétiques

La réglementation sur les cosmétiques⁴⁰ établit les règles relatives à l'autorisation de mise sur le marché des produits cosmétiques, ainsi que la surveillance et la protection du consommateur.

L'alimentation

La réglementation relative à l'alimentation va dans le même sens que les autres réglementations sectorielles et établit les règles de mise sur le marché, de surveillance et la protection du consommateur. Cette réglementation fait référence au principe de précaution cependant il n'existe pas de définition encadrant les PE.

³⁹ Règlement (CE) n° 2017/745 du 5 avril 2017

⁴⁰ Règlement (CE) n° 1223/2009

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



LEGRAS Victor

En quoi les connaissances scientifiques et les dispositifs réglementaires existants permettent aux professionnels de santé de mettre en place une stratégie de prévention à l'exposition aux perturbateurs endocriniens ?

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 77 p.

RESUME

Les perturbateurs endocriniens (PE) représentent de par leurs propriétés complexes, leur ubiquité et leurs effets sur la santé chez les populations vulnérables, un véritable enjeu de santé publique. Une définition générale d'un PE a été établie par l'OMS (2002) et est communément admise par la communauté scientifique. Mais la définition des critères spécifiques d'identification est encore sujette à de nombreux débats, en raison de la présence d'incertitudes et à un manque de données scientifiques. Ce contexte entraîne auprès de la population inquiétudes et préoccupations. Ainsi ce travail questionne sur la possibilité pour les professionnels d'appliquer une stratégie de prévention.

Il détaille l'état des connaissances scientifiques et des dispositifs réglementaires actuels sur le sujet des PE. En présentant les principales caractéristiques connus des PE et les différentes réglementations existantes appliquant ou non une définition PE. Puis dans un second temps une analyse sur les besoins auprès de différentes professions de santé (Médecin, pédiatre, sage-femme, ...) est présentée, dans le but d'appréhender au mieux les difficultés et attentes observées à ce sujet.

Ce travail a permis de mettre en évidence plusieurs éléments pouvant avoir un impact sur la prévention à l'exposition aux perturbateurs endocriniens, à titre d'exemple les professionnels de santé ont indiqué avoir une méconnaissance du sujet. Ce travail a aussi permis de déterminer une série de recommandations pour la mise en place de formation à destination des professionnels de santé.

MOTS CLES : Perturbateurs endocriniens - Professionnel de santé - Besoins - Prévention - Santé environnement – Règlementation

JURY

Président : Mr. GUERBET Michel, Professeur en toxicologie à l'UFR Santé

Membres : Mme. BONVALLOT Nathalie, Enseignante-chercheure en Toxicologie à l'EHESP

Mr. VERITE Philippe, Professeur en Chimie analytique à l'UFR Santé

DATE DE SOUTENANCE : 24 Octobre 2019