

SANTÉ
ENVIRONNEMENT

SEPTEMBRE 2021

MÉTHODE

**ÉTUDE PEPS'PE : PRIORISATION DES
EFFETS SANITAIRES À SURVEILLER
DANS LE CADRE DU PROGRAMME DE
SURVEILLANCE LIÉ AUX
PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DE
SANTÉ PUBLIQUE FRANCE**

Résumé

Étude PEPS'PE. Priorisation des effets sanitaires à surveiller dans le cadre du programme de surveillance en lien avec les perturbateurs endocriniens de Santé publique France. Rapport méthodologique

Santé publique France envisage d'élargir la surveillance menée sur les indicateurs sanitaires liés aux perturbateurs endocriniens (PE) dans le cadre de la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE), du Plan national Santé Environnement et des recommandations de l'OMS, mais aussi dans un contexte d'attentes de plus en plus importantes des pouvoirs publics et de la société civile vis-à-vis de l'agence sur la thématique des PE. C'est pourquoi Santé publique France a engagé un travail de priorisation des effets sanitaires liés aux PE, dans le but de cadrer son programme de surveillance sur le sujet.

Santé publique France propose une méthode de priorisation des effets sanitaires à surveiller car en relation suspectée avec une exposition aux PE. Cette méthode repose sur un classement des effets premièrement selon le poids des preuves existant, deuxièmement selon l'intérêt épidémiologique et sociétal à mettre en place cette surveillance. Afin d'évaluer ces deux critères, l'agence propose une méthode complémentaire combinant à la fois les données de la littérature disponibles ainsi que l'avis d'experts et des parties prenantes du champ via la méthode de consultation Delphi. Ce travail s'inscrit dans une logique de suivi sanitaire et non dans une approche par substance ou exposition : il s'agit de suivre l'évolution d'un indicateur sanitaire en population générale pour son lien suspecté avec une exposition aux PE, pas de caractériser l'effet d'un produit (ou d'un groupe de produits) PE sur la santé.

La méthode Delphi utilisée permet d'organiser la consultation d'un groupe d'experts afin d'obtenir un avis final et convergent du groupe. Elle s'organisera autour de deux questionnaires disponibles en ligne, un questionnaire interrogeant le volet scientifique et un questionnaire interrogeant le volet sociétal. Pour répondre à ces questionnaires, deux groupes d'experts ont été constitués, rassemblant des experts du domaine scientifique et également des parties prenantes du champ des PE.

Dans l'objectif d'assoir la programmation de surveillance de l'agence, Santé publique France analysera ensuite la faisabilité de mise en place d'une surveillance des effets ressortis comme prioritaires à l'issue de la consultation.

La méthodologie proposée vise à rechercher le meilleur compromis entre la robustesse scientifique, l'opérationnalité et la clarté pour tous. Ce rapport présente de manière synthétique la méthodologie proposée par Santé publique France afin de hiérarchiser les indicateurs sanitaires dans le contexte d'une exposition aux PE.

MOTS CLÉS : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, SURVEILLANCE ÉPIDEMIOLOGIQUE, POIDS DES PREUVES, MÉTHODE DELPHI, ÉPIDEMIOLOGIE ENVIRONNEMENTALE

Citation suggérée : Le Barbier M, Ménard C, Peyronnet A. Étude PEPS'PE. Priorisation des effets sanitaires à surveiller dans le cadre du programme de surveillance en lien avec les perturbateurs endocriniens de Santé publique France. Rapport méthodologique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2020. 29 p. Disponible à partir de l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr>

ISSN : 2647-4816 - ISBN-NET : 979-10-289-0736-5 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : SEPTEMBRE 2021

Abstract

PEPS'PE study. Prioritization of health effects to be monitored as part of the monitoring program in connection with endocrine disruptors from Santé publique France. Methodological report

Santé publique France is planning to extend monitoring of health indicators related to endocrine disruptors (EDs) within the framework of the National Strategy on Endocrine Disruptors (SNPE), the National Health Environment Plan 3 and the WHO recommendations, and also in response to the increasingly significant expectations that the public authorities and the general public have of the agency regarding EDs. For this reason, Santé Publique France has undertaken a project to prioritise the health effects associated with EDs, with the aim of setting the framework for the agency's surveillance programme on this topic.

Santé Publique France is proposing a method of prioritising the health effects to be monitored because of a suspected link with exposure to EDs. This method consists of ranking effects firstly according to the weight of the existing evidence, and secondly according to the epidemiological and societal value of implementing this surveillance. In order to evaluate these two criteria, Santé publique France is proposing a complementary method that combines available data from the literature and the opinions of experts and stakeholders in the field using the Delphi method.

This project fits into a rationale of health monitoring rather than taking an approach focused on a substance or exposure: it involves monitoring the evolution of a health indicator in the general population where there is a suspected link to exposure to EDs, instead of characterising the effect of an ED product (or group of products) on health.

The Delphi method involves organising the consultation of a panel of experts to obtain a final and convergent opinion from the group. It will be organised around two questionnaires available online, one looking at the scientific component, and the other asking about the societal component. To complete these questionnaires, two groups of experts are formed, bringing together experts in EDs from the scientific field and also stakeholders in the field.

With a view to determining the agency's monitoring schedule, Santé publique France will then analyse whether it is feasible to monitor the effects that emerge as priority after the consultation.

The proposed methodology aims to seek the best compromise between a scientifically robust, workable and clear process for all. This report summarises the methodology suggested by Santé publique France to prioritise health indicators in the context of exposure to endocrine disruptors.

KEY WORDS: ENDOCRINE DISRUPTORS, EPIDEMIOLOGICAL MONITORING, WEIGHT OF EVIDENCE, DELPHI METHOD, ENVIRONMENTAL EPIDEMIOLOGY

Auteurs Santé publique France

Mélina Le Barbier	Directrice adjointe de la direction santé environnement travail
Céline Ménard	Responsable de l'unité surveillance des pathologies en lien avec l'environnement et le travail, direction santé environnement travail
Alexia Peyronnet	Chargée d'étude, unité surveillance des pathologies en lien avec l'environnement et le travail, direction santé environnement travail

Relecteurs Santé publique France

Sébastien Denys	Directeur de la direction santé environnement travail
-----------------	---

Relecteurs externes

Rémy Slama	Directeur de l'Institut thématique de santé publique de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)
Robert Barouki	Directeur de recherche à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Professeur des universités-praticien hospitalier

Abréviations

CE	Commission européenne
CREDES	Centre de recherche, d'études et de documentation en économie de la santé
DSET	Direction santé environnement et travail
GSE	Groupe Santé Environnement
OMS	Organisation mondiale de la santé
PE	Perturbateurs endocriniens
SNDS	Système national des données de santé
SNPE	Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens

Sommaire

<i>Résumé</i>	1
<i>Abstract</i>	2
<i>Auteurs Santé publique France</i>	3
<i>Relecteurs Santé publique France</i>	3
<i>Relecteurs externes</i>	3
<i>Abréviations</i>	3
INTRODUCTION	5
MÉTHODOLOGIE	6
1. <i>État de l'art des effets sanitaires suspectés d'être liés aux PE</i>	6
2. <i>Définition des critères de priorisation</i>	7
2.1 Critère de priorisation n°1 « poids des preuves »	7
2.2 Critère de priorisation n°2 « intérêt épidémiologique et sociétal d'une surveillance »	8
3. <i>Consultation d'experts et des parties prenantes via la méthode Delphi</i>	8
3.1 Présentation de la méthode Delphi et justification de l'utilisation de cette méthode.....	8
3.2 Les questionnaires pour couvrir ces différents critères	9
3.3 Sélection des participants.....	9
4. <i>Évaluation des critères de priorisation via la méthode de consultation Delphi</i>	10
4.1 Évaluation du critère n°1 « poids des preuves »	10
4.2 Évaluation du critère n°2 « intérêt épidémiologique et sociétal d'une surveillance »	11
4.2.1 Gravité	11
4.2.2 Évolution du taux d'incidence	12
4.2.3 Préoccupation sociétale	12
4.2.4 Évaluation finale du critère n°2.....	13
5. <i>Classification par combinaison des deux critères de priorisation</i>	14
6. <i>Évaluation de la faisabilité de surveillance</i>	14
LIMITES	16
CONCLUSION	17
Références bibliographiques	18
ANNEXES	19
<i>Annexe 1 / Liste des effets sanitaires suspectés d'être liés à une exposition aux PE</i>	19
<i>Annexe 2 / Critères de sélection des participants pour la consultation Delphi</i>	20
<i>Annexe 3 / Hiérarchisation des effets sanitaires selon le niveau de poids des preuves disponibles dans la littérature</i>	21
<i>Annexe 4 / Grille du questionnaire n°1</i>	25
<i>Annexe 5 / Grille du questionnaire n°2</i>	27

INTRODUCTION

Dans le cadre de la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) [1], du Plan national Santé Environnement 3 (PNSE 3) [2] et des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [3], Santé Publique France a mis en place une surveillance épidémiologique nationale d'indicateurs de la santé reproductive dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) [4]. Néanmoins, la littérature scientifique rapporte de plus en plus d'effets sur d'autres fonctions que la fonction reproductive, tels que des troubles du développement neurologique, des troubles métaboliques, des troubles de la fonction immunitaire ou encore des troubles de la thyroïde [5],[6]. Les attentes de la société vis-à-vis des pouvoirs publics sont de plus en plus importantes sur ce sujet.

Dans ce contexte, Santé publique France envisage d'élargir la surveillance des indicateurs sanitaires liés aux PE. Néanmoins, cette surveillance nécessite des moyens et de faire des choix dans ce qui doit ou peut faire l'objet d'une surveillance. Pour ce faire, Santé publique France a engagé un travail de priorisation des effets sanitaires à surveiller pour leur lien avec les PE afin de cadrer son programme de surveillance sur ce thème. Il s'agit d'identifier les indicateurs prioritaires qui pourront faire l'objet d'une surveillance spatio-temporelle à une échelle suffisamment vaste (France entière avec les départements et régions d'outre-mer).

L'objectif de ce projet est ainsi de construire une **méthodologie de priorisation des effets sanitaires à surveiller car en lien suspecté avec une exposition aux PE**, en les classant premièrement selon le poids des preuves concernant leur association avec l'exposition aux PE, et deuxièmement selon l'intérêt épidémiologique et sociétal à mettre en place cette surveillance.

Dans l'objectif d'asseoir sa programmation de surveillance, Santé publique France analysera ensuite la faisabilité de mise en place d'une surveillance des effets ressortis prioritaires à l'issue de la consultation.

Ce travail s'inscrit dans une logique de suivi sanitaire et non dans une approche par substance ou exposition : il s'agit de suivre l'évolution d'un indicateur sanitaire en population générale pour son lien suspecté avec une exposition aux PE, pas de caractériser l'effet d'un produit (ou d'un groupe de produits) PE sur la santé.

Il faut noter que dans le domaine de la santé environnementale et *a fortiori* sur le sujet des PE, peu d'effets sont spécifiques d'une exposition à un facteur de risque environnemental. De plus, du fait des spécificités des mécanismes d'action des PE, il n'existe pas encore aujourd'hui de méthode communément admise pour évaluer le poids des preuves concernant la force du lien entre une exposition aux PE et la survenue d'un effet sanitaire. Afin de contourner ces défis méthodologiques, Santé publique France propose ici une méthode complémentaire pour hiérarchiser les effets à surveiller, combinant à la fois les données de la littérature disponibles ainsi que l'avis d'experts et des parties prenantes sur le sujet via la méthode de consensus Delphi.

Dans ce contexte spécifique et suivant ces objectifs et besoins exprimés, la méthodologie proposée vise à rechercher le meilleur compromis entre la robustesse scientifique, l'opérationnalité et la clarté pour tous. Ce rapport présente de manière synthétique la méthodologie proposée par Santé publique France afin de prioriser les indicateurs sanitaires dans le contexte d'une exposition aux PE. Un second rapport faisant la synthèse des résultats et présentant l'issue de la priorisation sera produit ultérieurement.

MÉTHODOLOGIE

La méthode de priorisation des indicateurs sanitaires à surveiller pour leur lien avec les PE proposée est issue d'un travail de revue des données de la littérature, d'étude des méthodologies spécifiques aux PE disponibles et d'une concertation avec des experts du sujet. Elle s'appuie sur une classification des indicateurs sanitaires selon deux critères de priorisation :

- (1) le poids des preuves ;
- (2) l'intérêt épidémiologique et sociétal de mise en place d'une surveillance de l'effet sanitaire.

La méthode arrêtée suit les étapes suivantes :

1. État de l'art des effets sanitaires suspectés d'être liés à une exposition aux PE ;
2. Définition des critères de priorisation et élaboration des questionnaires pour la méthode de consensus Delphi ;
3. Évaluation des critères de priorisation via les données de littérature combinées à une expertise collective par la méthode de consensus Delphi ;
4. Combinaison des critères de priorisation ;
5. Faisabilité de surveillance par l'agence des effets sanitaires classés prioritaires ;
6. Restitution auprès des parties prenantes et consultation.

1. État de l'art des effets sanitaires suspectés d'être liés aux PE

La première étape suivie pour hiérarchiser les effets sanitaires liés aux PE a consisté à identifier de la manière la plus exhaustive possible l'ensemble des effets sanitaires suspectés d'être en relation avec une exposition aux PE. Deux rapports, l'un de l'OMS et l'autre de la Commission européenne (CE), ont dressé en 2012 un premier état de l'art des pathologies liées avec les PE [5, 6]. Ils ont servi de base pour établir une première liste de pathologies suspectées, qui a été complétée et validée avec l'ensemble des nouvelles connaissances depuis 2012 grâce à une revue de la littérature narrative.

Plus de cinquante effets sanitaires ont été identifiés, qui ont été classés en 11 catégories correspondant à des glandes endocrines ou des fonctions biologiques affectées par les PE (Tableau 1). La liste détaillée des effets sanitaire identifiés dans chacune de ces catégories, qui seront soumis à la priorisation, est disponible en annexe 1.

Dans l'objectif de priorisation et de programmation de ce travail, il a volontairement été choisi dans un premier temps de se focaliser sur les effets sanitaires. En revanche, la possibilité d'identification de ces effets via des paramètres biologiques correspondant aux mécanismes d'action des PE (mécanismes épigénétiques, mécanismes inflammatoires, etc.) et la question des biomarqueurs d'effet caractérisant une exposition aux PE seront traitées durant l'expertise collective.

I TABLEAU 1 I

Les 11 catégories d'effets sanitaires suspectées d'être liées à l'exposition aux perturbateurs endocriniens selon la revue de la littérature

Altération de la santé reproductive chez la femme
Altération de la santé reproductive chez l'homme
Altération de la santé reproductive sans distinction de sexe
Troubles thyroïdiens
Troubles du neuro-développement de l'enfant
Cancers hormono-dépendants
Troubles surrénaliens
Troubles osseux
Troubles métaboliques
Troubles des fonctions immunitaires
Troubles cutanés et oculaires

Source : Santé publique France

2. Définition des critères de priorisation

Les effets sanitaires seront priorisés selon deux critères qui doivent être pris en compte par Santé publique France en tant qu'agence nationale de santé publique pour traiter de la problématique des PE :

- 1. Le poids des preuves** concernant l'association entre la survenue de l'effet sanitaire et une exposition aux PE ;
- 2. L'intérêt épidémiologique et sociétal à mettre en place une surveillance de cet effet sanitaire.** Ce critère composite prend en compte l'intérêt épidémiologique (gravité, évolution de l'incidence de l'effet) et la préoccupation sociétale des parties prenantes impliquées sur le sujet.

2.1 Critère de priorisation n°1 « poids des preuves »

Le premier critère de priorisation défini est le poids des preuves concernant l'association entre la survenue de l'effet sanitaire et une exposition aux PE. Le poids des preuves est défini comme « la synthèse formalisée de lignes de preuves, éventuellement de qualités hétérogènes, dans le but de déterminer le niveau de plausibilité d'une hypothèse » [7].

Il est important de souligner que ce travail s'inscrit dans une approche populationnelle et non pas par substance ou exposition : il ne s'agit pas d'étudier l'effet d'un produit (ou d'un groupe de produits) PE sur la santé mais d'étudier la survenue d'un effet sanitaire dans la population parce que cet effet sanitaire est suspecté être lié à une exposition de la population à l'ensemble des produits PE et via l'ensemble des voies d'expositions (inhalation, ingestion, voie transplacentaire ou cutanée).

Ce critère du poids des preuves a été d'abord exploré via une revue narrative de la littérature et sera surtout traité par une consultation des experts selon la méthode Delphi.

2.2 Critère de priorisation n°2 « intérêt épidémiologique et sociétal d'une surveillance »

Afin d'évaluer l'intérêt pour l'agence de mettre en place une surveillance d'un effet sanitaire identifié comme possiblement lié aux PE, les aspects épidémiologiques et sociétaux ont été pris en compte.

Afin d'évaluer le niveau d'intérêt pour la surveillance, les éléments suivants ont été définis :

- | | | |
|--|---|-------------------------|
| 1. La gravité de l'effet sanitaire | } | Intérêt épidémiologique |
| 2. L'évolution du taux d'incidence de l'effet sanitaire (connu ou suspecté) | | |
| 3. La préoccupation sociétale en France pour cet effet sanitaire | } | Intérêt sociétal |

Concernant la préoccupation sociétale, cet aspect sera évalué spécifiquement par l'ensemble des parties prenantes du champ.

3. Consultation d'experts et des parties prenantes via la méthode Delphi

3.1 Présentation de la méthode Delphi et justification de l'utilisation de cette méthode

Il existe plusieurs méthodes de consensus pour interroger des experts/parties prenantes, définies comme une manière de synthétiser l'information et de confronter des avis contradictoires dans le but de définir le degré de l'accord au sein d'un groupe d'individus sélectionnés. Leur intérêt réside dans les cas où l'opinion des professionnels n'est pas unanime en raison de l'absence de données de la littérature, de données d'un niveau de preuve faible ou de données contradictoires [8], et elles permettent d'apporter des éléments de décision aux pouvoirs publics qui ne peuvent actuellement pas s'appuyer ni sur la réglementation ni sur les certitudes scientifiques.

Pour l'objectif visé, la méthode de consensus Delphi a été sélectionnée. Cette méthode consiste à organiser la consultation d'un groupe d'experts afin d'obtenir un avis final et convergent du groupe sur des questions données. Par l'intermédiaire de questionnaires, chaque participant répond à des questions posées et prend ensuite connaissance des avis des autres et par ce processus peut revoir ses arguments et ses positions, mais chaque avis reste anonyme et les experts n'interagissent jamais directement entre eux. La méthode Delphi procède donc par itérations : les réponses sont collectées et synthétisées puis remises à disposition des experts pour qu'ils s'expriment à nouveau. Ce processus se répète autant de fois que nécessaire, jusqu'à l'obtention de consensus et/ou la mise en évidence de divergences d'opinions.

Parmi l'ensemble des autres méthodes de consultation d'experts, cette méthode a été sélectionnée pour les avantages suivants :

- Apporte des éléments de décision dans les cas où les pouvoirs publics ne peuvent s'appuyer ni sur les certitudes scientifiques ni sur la réglementation ;
- Permet d'interroger à distance un grand nombre de participants ;
- Permet d'interroger des experts avec des compétences, des parcours et des domaines d'expertises variés, ce qui est essentiel dans le domaine des PE ;
- Garantit l'anonymat des participants ;
- Permet d'éviter l'effet de « personnalités » (notoriété, charisme, leadership...) ;

- Permet l'expression de connaissances difficilement accessibles (non publiées par exemple).

Pour ce projet, l'objectif de la méthode Delphi est d'obtenir un consensus sur l'évaluation des deux critères de priorisation pour chacun des effets sanitaires liés aux PE identifiés par la revue de la littérature.

3.2 Les questionnaires pour couvrir ces différents critères

La consultation des participants via la méthode Delphi est réalisée par le biais de questionnaires. L'évaluation des deux critères de priorisation relevant à la fois du domaine scientifique et sociétal a nécessité la production de deux documents aux objectifs différents :

- Le **questionnaire n°1** a pour objectif d'évaluer le critère n°1 (poids des preuves), mais aussi une partie du critère n°2 sur l'intérêt épidémiologique (gravité et évolution d'incidence) ;
- Le **questionnaire n°2** a été conçu afin d'évaluer la préoccupation sociétale française.

La construction des questionnaires est expliquée dans la suite de ce rapport, et les grilles du questionnaire 1 et 2 sont disponibles en annexe 4 et annexe 5 respectivement.

3.3 Sélection des participants

La sélection des participants est primordiale pour la réussite de la consultation Delphi. Elle doit être représentative et homogène dans le type d'acteurs et les domaines de compétences interrogés, et elle doit également cibler un nombre de participants suffisamment élevé pour pouvoir atteindre un consensus sur les questions posées. Pour ce projet, la mobilisation et le travail en synergie de toutes les parties prenantes, aussi bien du gouvernement, que des collectivités, des acteurs économiques, des associations, des professionnels de santé et de l'éducation et des scientifiques s'imposent.

Santé publique France a ainsi identifié en amont un large panel d'acteurs en vue de les solliciter pour participer à cette étude. Les participants ont été séparés en deux groupes afin de répondre à chacun des deux questionnaires. Ils ont été sélectionnés pour répondre à l'un ou à l'autre des questionnaires, mais ne pourront pas répondre aux deux questionnaires.

Un premier groupe a été formé avec des experts du domaine scientifique (épidémiologistes, toxicologues, universitaires, etc.) dans le but de répondre au questionnaire n 1.

Un deuxième groupe a été formé avec les parties prenantes du champ, hors participation au groupe 1 en tant que scientifique et hors administrations centrales et opérateurs de l'État, dans le but de répondre au questionnaire n°2.

Les critères de constitution des groupes d'experts sont disponibles en annexe 2.

4. Évaluation des critères de priorisation via la méthode de consultation Delphi

4.1 Évaluation du critère n°1 « poids des preuves »

Le critère de priorisation n°1 « poids des preuves » sera évalué par la consultation collective Delphi. L'évaluation de ce critère doit permettre d'obtenir un consensus du groupe afin de classer, pour chacun des effets sanitaires sur lesquels les participants seront interrogés, le poids des preuves en quatre niveaux présentés dans le Tableau 2.

I TABLEAU 2 I

Classement du niveau de poids des preuves sur le lien entre la survenue de l'effet sanitaire interrogé et l'exposition de la population aux perturbateurs endocriniens à l'issue de la consultation Delphi

Évaluation du niveau de de poids des preuves	Fort	Modéré	Faible	Non documenté
Définition	Effets spécifiques d'une exposition aux PE	Effets relativement spécifiques d'une exposition aux PE	Effets moins spécifiques d'une exposition aux PE dont on ne connaît pas encore la part attribuable des PE (ex : cancers, obésité infantile)	Effets n'ayant pas d'intérêt à être suivis (pour le moment) pour leurs liens avec les PE car il n'existe actuellement pas de données scientifiques suffisantes pour argumenter ce lien

Étant donné les défis méthodologiques inhérents à l'étude des effets des PE (pas forcément d'effet dose-réponses monotones, multiplicité des mécanismes d'action, etc.), le poids des preuves devra être jugé par les experts en prenant en compte toutes les connaissances liées à leur domaine d'expertise et sources de données dont ils ont connaissance (études épidémiologiques, toxicologiques, biochimie, biologie cellulaire, études des mécanismes et des effets sur des animaux en laboratoire, sciences des expositions, etc.).

Santé publique France a également effectué grâce à une revue de la littérature une ébauche de hiérarchisation des effets sanitaires selon le poids des preuves lorsque les données étaient disponibles. La démarche et les résultats sont présentés en annexe 3. Cette hiérarchisation reste cependant prospective car elle présente un certain nombre de limites (absence de méthodologie universelle d'évaluation du poids des preuves applicables aux PE, données scientifiques partielles, anciennes, voire contradictoires, etc.). Toutefois, elle constitue un premier socle pour une proposition de hiérarchisation selon le poids des preuves et permettra à la fois de comparer et valider les résultats issus de l'expertise collective, et si besoin, de compléter les informations.

4.2 Évaluation du critère n°2 « intérêt épidémiologique et sociétal d'une surveillance »

Le critère de priorisation n°2 « intérêt de mise en place d'une surveillance épidémiologique » sera également évalué par la consultation collective Delphi. L'évaluation de ce critère doit permettre d'obtenir un consensus du groupe afin de classer, pour chacun des effets sanitaires interrogés, l'intérêt épidémiologique et sociétal en 3 niveaux : Fort / Modéré / Faible.

Afin que le groupe de participants puisse estimer l'intérêt épidémiologique et l'intérêt sociétal de manière encadrée et homogène, celui-ci sera décomposé en trois aspects. Chacun se verra attribuer un score suite à la consultation Delphi, et une fois combinés, les scores permettront de classer l'intérêt en fort, modéré ou faible.

Les 3 aspects permettant d'évaluer l'intérêt épidémiologique et sociétal sont les suivants :

- Intérêt épidémiologique : gravité (1) et évolution du taux d'incidence (2)
- Intérêt sociétal : préoccupation sociétale française vis-à-vis de cet effet sanitaire (3).

4.2.1 Gravité

Les participants du Delphi seront questionnés sur la gravité d'un effet sanitaire en se basant sur la méthode mise au point par le Centre de recherche, d'études et de documentation en économie de la santé (Credes) qui permet de classer les pathologies selon le degré de sévérité en utilisant deux indicateurs de morbidité : le risque vital et l'incapacité physique [9]. L'indicateur d'incapacité physique a été modifié en indicateur plus global de « qualité de vie », afin qu'il soit plus adapté aux effets chroniques des PE. La gravité d'un effet sanitaire sera donc évaluée en tenant compte à la fois du risque vital et de la qualité de vie liée à la santé.

Risque vital

Le risque vital est un pronostic de décès. Il s'apparente à la notion de pathologie sévère qui risque d'entraîner la mort à court terme ou hypothèquent à plus long terme le pronostic vital. Pour notre questionnaire, le risque vital est décomposé en trois classes : risque vital faible, modéré et fort.

Qualité de vie liée à la santé

L'OMS distingue six domaines qui permettent d'éclairer la qualité de vie [10]. Pour ce projet, afin de pouvoir guider l'évaluation des participants de l'effet d'une pathologie liée aux PE sur la qualité de vie de manière simple et compréhensible tout en étant le plus robuste possible, trois dimensions de la qualité de vie liées à la santé sont retenues: l'état fonctionnel physique, psychologique et social.

Ainsi, les effets seront classés par les participants en trois niveaux de gravité présentés dans le Tableau 3.

I TABLEAU 3 I

Évaluation par les participants de la consultation Delphi du niveau de gravité d'un effet sanitaire, selon son impact sur le risque vital et sur la qualité de vie

	Risque vital* fort	Risque vital modéré	Risque vital faible
Qualité de vie* très réduite	Très grave	Très grave	Très grave
Qualité de vie réduite	Très grave	Grave	Grave
Qualité de vie peu réduite	Très grave	Grave	Peu grave

* Risque vital = pronostic vital engagé

** Qualité de vie = état fonctionnel physique, psychologique et social

Il faut noter que certains effets peuvent avoir différents niveaux de gravité selon les circonstances : âge, sexe, antécédents, etc. Pour ce projet, les participants devront évaluer le niveau de gravité de l'effet sanitaire lié aux PE en imaginant le pire cas possible.

4.2.2 Évolution du taux d'incidence

En plus de la gravité d'un effet sanitaire, l'évolution du taux d'incidence est prise en compte également. Le taux d'incidence est défini par le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée. Une pathologie peut, quel que soit son niveau de gravité, présenter une augmentation d'incidence et ainsi représenter un problème de santé publique sur le long terme.

Les participants de la consultation Delphi seront donc consultés sur leurs connaissances concernant l'évolution des taux d'incidence de chacun des effets sanitaires liés aux PE en France ou à l'international durant les vingt dernières années. Les participants de la consultation Delphi devront classer le taux d'incidence en 3 niveaux : Augmentation / Stable / Diminution.

4.2.3 Préoccupation sociétale

Santé publique France souhaite également prendre en compte la préoccupation sociétale dans l'évaluation du critère de priorisation n°2. Ce volet constituera un questionnaire spécifiquement proposé aux parties prenantes concernées, afin de les interroger sur leurs attentes et intérêts concernant la surveillance de chacun des effets sanitaires liés aux PE.

La préoccupation sociétale sera estimée par les parties prenantes selon plusieurs aspects complémentaires : leur perception du niveau de préoccupation de la population générale, du niveau d'information et de prévention, du niveau de données scientifiques disponible, de la gravité de l'effet et de l'intérêt de la mise en place d'une surveillance pour chacune parties prenantes interrogées.

Les participants du Delphi auront à se prononcer sur leur degré d'accord face à une liste de propositions. Les propositions à évaluer par les participants sont présentées dans le Tableau 4.

I TABLEAU 4 I

Liste des propositions soumises à la consultation des parties prenantes permettant d'évaluer la préoccupation sociétale

Proposition n°1	La population française est préoccupée par la survenue de cet effet sanitaire en population générale
Proposition n°2	Le niveau d'information au public sur cet effet sanitaire devrait être plus important
Proposition n°3	Le niveau de prévention sur cet effet sanitaire devrait être plus important
Proposition n°4*	Il n'existe pas assez de littérature scientifique et de connaissances sur cet effet sanitaire au niveau national et international
Proposition n°5	Les conséquences de cet effet sur la santé humaine sont graves, c'est à dire que cet effet altère la qualité de vie quotidienne et/ou entraîne un risque de décès à court ou long terme
Proposition n°6	Vous et votre organisme êtes intéressés par la mise en place d'une surveillance épidémiologique de cet effet sanitaire en France

* La proposition n°4 n'entrera pas en compte dans la notation, et servira à titre informatif afin de comparer la perception du niveau de connaissances scientifiques entre les deux questionnaires et groupes de participants.

Les parties prenantes devront estimer leur degré d'accord face à chacune des 6 propositions selon l'échelle du degré d'accord présentée dans le Tableau 5, et chaque degré d'accord attribué correspond à une note quantitative. Les notes obtenues pour chacune des propositions seront additionnées (sauf proposition n°4, cf. tableau 4), et la somme, comprise entre 0 point et 15 points, permettra d'évaluer le niveau de préoccupation sociétale comme présenté dans le Tableau 6.

I TABLEAU 5 I

Échelle de degré d'accord à attribuer par les participants de la consultation Delphi face aux 5 propositions dans le but d'estimer le niveau de préoccupation sociétale, et notes correspondantes

Degré d'accord	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Note correspondante	0	1	2	3

I TABLEAU 6 I

Évaluation du niveau de préoccupation sociétale des participants de la consultation Delphi selon la somme des 5 notes obtenues

Somme des 6 notes	Note comprise entre 11 et 15	Note comprise entre 5 et 10	Note comprise entre 0 et 4
Préoccupation sociétale	Forte	Modérée	Faible

4.2.4 Évaluation finale du critère n°2

Une fois les trois aspects du critère de priorisation n°2 évalués et ayant fait l'objet d'un consensus du groupe, des points allant de 1 à 3 seront attribués (voir Tableau 7) en vue d'obtenir un score global afin d'estimer le critère n°2 dans sa globalité (voir Tableau 8)¹.

I TABLEAU 7 I

Évaluation qualitative des trois aspects du critère de priorisation n°2 « intérêt épidémiologique et sociétal » issue de la consultation Delphi et points correspondants

Critère de priorisation n°2 « intérêt épidémiologique et sociétal »									
	Gravité			Évolution du taux d'incidence			Préoccupation sociétale		
Évaluation qualitative	Très grave	Grave	Peu grave (ou absence de réponse)	Augmentation	Stable	Diminution (ou absence de réponse)	Forte	Modérée	Faible (ou absence de réponse)
Points	3	2	1	3	2	1	3	2	1

¹ Pour rappel, la préoccupation sociétale constitue un volet à part entière qui sera interrogé uniquement par les parties prenantes du champ, faisant donc nécessairement l'objet d'une consultation séparée. Or l'évaluation du critère n°2 nécessite, pour être obtenue dans sa totalité, la mise en commun des réponses des deux consultations et donc nécessairement, d'avoir obtenu des réponses dans chacune des consultations. Pour pallier à la possibilité de non réponses dans le volet sociétal, ou bien dans le volet épidémiologique, l'hypothèse est faite qu'une absence de réponse correspond à un intérêt épidémiologique ou un intérêt sociétal faible (point = 1).

I TABLEAU 8 I

Évaluation finale du critère de priorisation n°2 « intérêt épidémiologique et sociétal » en fonction des points obtenus lors de la consultation Delphi

Somme des points obtenus (gravité, évolution du taux d'incidence, préoccupation sociétale)	8 ou 9 points	5, 6 ou 7 points	3 ou 4 points
Évaluation finale du critère de priorisation n°2 « Intérêt épidémiologique et sociétal de mise en place d'une surveillance »	Fort	Modéré	Faible

5. Classification par combinaison des deux critères de priorisation

Une fois les critères de priorisation évalués pour chacun des effets sanitaires et ayant fait l'objet d'un consensus grâce à l'emploi de la méthode Delphi, ceux-ci seront combinés afin de classer les effets sanitaires en 12 catégories par ordre de priorité (la catégorie 1 étant la plus prioritaire, et la 12 la moins prioritaire), comme présenté dans le Tableau 9.

À long terme, cette priorisation a pour objectif d'être mise à jour et réévaluée en tenant compte de l'évolution des connaissances scientifiques sur le poids des preuves.

I TABLEAU 9 I

Classification des effets sanitaires en 12 catégories de la plus prioritaire à la moins prioritaire pour leur lien avec les PE, selon l'évaluation du niveau de poids des preuves et de l'intérêt pour la surveillance issue de la consultation Delphi

Classification de l'effet sanitaire par catégorie de priorité		Critère de priorisation n°1 : Poids des preuves			
		Fort	Modéré	Faible	Non documenté (ou absence de réponse)
Critère n°2 : Intérêt de mise en place d'une surveillance (épidémiologique et sociétale)	Fort	Catégorie 1	Catégorie 4	Catégorie 7	Catégorie 10
	Modéré	Catégorie 2	Catégorie 5	Catégorie 8	Catégorie 11
	Faible	Catégorie 3	Catégorie 6	Catégorie 9	Catégorie 12

6. Évaluation de la faisabilité de surveillance

Une fois la classification effectuée en 12 catégories de différents niveaux de priorité selon le poids des preuves et l'intérêt épidémiologique et sociétal, Santé publique France étudiera la faisabilité de mettre en place une surveillance épidémiologique des effets sanitaires identifiés dans les catégories 1 à 7. Les catégories 8 à 12 ne seront pas prises en compte dans la programmation de l'agence dans un premier temps, car elles correspondent à un niveau de poids des preuves faible ou non documenté, et à un intérêt modéré ou faible de surveillance.

Pour les effets identifiés comme prioritaires, une réflexion est à mener avec pour objectif de déterminer si un indicateur de surveillance fiable existe déjà ou peut être obtenu et suivi dans le temps. Cette réflexion sera menée en tenant compte des programmes déjà développés à l'agence, mais aussi de la faisabilité via le Système national des données de santé (SNDS), et pourra être étendue d'autres sources (organismes de recherche, registres, etc.)².

En plus des indicateurs d'effets sanitaires, les paramètres biologiques et biomarqueurs d'effets qui auront été identifiés lors de l'expertise collective seront également intégrés comme indicateurs pouvant être intégrés au suivi épidémiologique.

² Il est possible qu'à l'issue de cette étape d'évaluation de la faisabilité de surveillance, des effets identifiés comme prioritaires ne puissent actuellement pas être facilement surveillés par l'agence. La priorisation obtenue comptera dans ce cas comme un argument afin de proposer des leviers pour construire ou obtenir un indicateur sanitaire de cet effet, à surveiller dans le contexte des PE.

LIMITES

Cette approche de priorisation via la méthode de consensus Delphi présente un certain nombre de limites. Certaines sont directement liées à l'emploi de la méthode Delphi. Il est par exemple difficile de prévenir un phénomène de lassitude dans le groupe si les tours de questionnaires se multiplient, avec comme résultat un consensus de façade à propos d'un problème très complexe ou controversé. Cette méthode peut également être relativement lourde pour les participants (plusieurs tours de questionnaires) et entraîner des abandons au fur et à mesure des différents tours.

Une autre limite spécifique à cette étude réside dans le fait que, étant donné que les participants de la consultation vont sélectionner les thématiques sanitaires en lien avec les PE sur lesquelles ils souhaitent être interrogés parmi les 11 thématiques identifiées (Tableau 1), il est possible que certaines catégories d'effets sanitaires ne soient pas du tout sélectionnées lors de la consultation, et donc que l'ensemble des effets sanitaires de cette catégorie ne puissent pas faire l'objet de la priorisation. Afin de pallier cette limite, le plus grand nombre d'experts possible sera mobilisé afin que chacune des 11 catégories soient sélectionnées à un moment donné par un participant au minimum. Le choix a également été fait de considérer qu'en cas d'absence totale de réponse au questionnaire n°1 pour une catégorie d'effet, cela équivaut à dire qu'il n'y a pas d'expertise scientifique et épidémiologique sur cette catégorie d'effet sanitaire actuellement (poids des preuves « non documenté », gravité « faible » et évolution du taux d'incidence « en diminution »), ce qui est discutable. Pour le questionnaire 2, une absence totale de réponse signifierait qu'il n'y a pas de préoccupation sociétale sur cette catégorie d'effet sanitaire actuellement (préoccupation sociétale « faible »).

De plus, afin de pouvoir prioriser les effets sanitaires, il est nécessaire qu'un consensus soit atteint pour les deux critères de priorisation et pour chacun des effets sanitaires, et donc implicitement qu'un consensus soit atteint pour l'ensemble des questions posées permettant d'évaluer ces deux critères (soit 8 questions par effet sanitaire).

Cependant, l'absence de sélection d'une catégorie d'effets sanitaires suspectés d'être liée aux PE, ou l'absence de consensus sur la priorisation d'une catégorie, constitueront des résultats à prendre en compte à part entière, car cela signifie qu'actuellement, en parallèle de l'absence de données scientifiques, les experts et les parties prenantes impliquées sur le sujet des PE ne sont pas en mesure d'évaluer cet effet sanitaire pour son lien avec les PE. Grâce à la possibilité de justification des réponses, les divergences d'opinions pourront être exprimées par les participants, permettant d'argumenter et de mieux comprendre pourquoi le consensus pour tel effet sanitaire n'a pu être atteint.

Malgré les limites inhérentes à la méthode Delphi, et en l'absence d'une méthode communément admise ou de réglementation, la méthode proposée devrait permettre d'apporter des premiers éléments de décision à l'agence afin d'identifier les effets sanitaires à surveiller en priorité pour leur lien avec les PE.

CONCLUSION

Santé publique France a engagé un travail de priorisation des effets sanitaires liés aux PE nécessitant une surveillance épidémiologique, dans le but de cadrer son programme de surveillance sur le sujet. La méthodologie de priorisation proposée combine à la fois les données de la littérature disponibles ainsi que l'avis d'experts sur le thème via la méthode de consultation Delphi. Ce projet s'inscrit dans une approche populationnelle et par effets sanitaires et ne cible pas les produits PE ou les expositions.

Le domaine des PE et de la santé environnementale en général, identifie peu d'effets spécifiques d'une exposition à un facteur de risque environnemental. De nouvelles connaissances viennent régulièrement interroger la consistance du lien de causalité entre l'exposition aux PE et la survenue de certaines pathologies. Cependant, cela ne doit pas empêcher d'interroger l'intérêt ou non d'élargir une surveillance épidémiologique des effets sanitaires suspectés d'être liés aux PE.

Dans ce contexte spécifique et suivant ces objectifs et besoins exprimés, la méthode proposée vise à rechercher le meilleur compromis entre la robustesse scientifique, l'opérationnalité et la clarté pour tous.

Afin de procéder à la priorisation, les effets sanitaires seront classés, à l'issue de la consultation d'experts via la méthode Delphi, selon deux critères fondamentaux à prendre en compte pour traiter de la problématique des PE :

- le poids des preuves ;
- l'intérêt de mettre en place une surveillance de cet indicateur (critère composite qui prend en compte la pertinence épidémiologique et la préoccupation sociétale).

Les effets identifiés comme prioritaires selon ces deux critères seront ensuite analysés au regard de la faisabilité de surveillance par l'agence, avec pour objectif de déterminer si un indicateur de surveillance fiable existe déjà ou peut être obtenu et suivi dans le temps. Cette réflexion sera menée en tenant compte des programmes déjà développés à l'agence, mais aussi de la faisabilité via le Système national des données de santé (SNDS), et pourra être étendue d'autres sources (organismes de recherche, registres, etc.).

Même si un maximum de questions sont guidées pour la consultation sur le thème des PE, Santé publique France a ici recours à une méthode faisant appel au niveau de connaissance et au jugement d'une expertise collective. La constitution des groupes d'experts consultés est primordiale pour la réussite de la consultation Delphi et a fait l'objet de toute notre vigilance.

Cette démarche de construction d'une méthode de priorisation des effets sanitaires suspectés d'être liés aux PE est reproductible et permettra d'ajuster dans le temps la sélection d'indicateurs sanitaires étudiés à l'évolution des connaissances et aux données disponibles ainsi qu'aux évolutions sociétales.

Références bibliographiques

1. Gouvernement Français, *Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens*. 2014.
2. Gouvernement Français, *Plan national santé environnement n°3 2015-2019*. 2015.
3. World Health Organization. *Identification of risks from exposure to endocrine-disrupting chemicals at the country level*. 2014.
4. Le Moal, J., et al., *Toward a multi-country monitoring system of reproductive health in the context of endocrine disrupting chemical exposure*. European Journal of Public Health, 2016. 26(1): p. 76-83.
5. Kortenkamp, A., et al., *State of the art assessment of endocrine disruptors*. 2012, European Commission.
6. United Nations Environment Programme and World Health Organization, *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*. 2012.
7. Makowski D., et al., *Évaluation du poids des preuves à l'Anses : revue critique de la littérature et recommandations à l'étape d'identification des dangers*. HAL, 2017: p. 116.
8. Jones J., Hunter D, *Consensus methods for medical and health services research*. BMJ, 1995. 311(7001): p. 376-80.
9. Com-Ruelle L., et al., *Un indicateur de gravité des maladies - Enquête sur la santé et les soins médicaux France 1991-92*. 1997, CREDES.
10. World Health Organization Quality of Life Assessment Group, *What quality of life? / The WHOQOL Group*. World Health Forum, 1996. 17(4): p. 354-356.
11. Gore A. C., et al., *Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals*. Endocr Rev, 2015. 36(6): p. 593-602.
12. Trasande L, et al., *Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(4): p. 1245-55.
13. Trasande, L., et al., *Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2020. 8(8): p. 703-718.

ANNEXES

Annexe 1 / Liste des effets sanitaires suspectés d'être liés à une exposition aux PE

I TABLEAU A1 I

Liste de l'ensemble des effets sanitaires suspectés d'être liés à une exposition aux PE d'après les résultats de la revue de la littérature (Source : Santé publique France)

Altération de la santé reproductive chez la femme	
Endométriose Fibromes utérins Syndrome des ovaires polykystiques Diabète gestationnel ¹	Insuffisance ovarienne prématurée Cycles menstruels irréguliers Âge avancé de la ménopause
Altération de la santé reproductive chez l'homme	
Cryptorchidies Hypospadias	Altération de la qualité du sperme Cancer du testicule (non hormono-dépendant)
Altération de la santé reproductive sans distinction de sexe	
Altération du sexe ratio à la naissance: le plus souvent diminution du sexe masculin Issues défavorables de grossesse : - fausse couche, - pré-éclampsie, - accouchement prématuré, - faible poids à la naissance, - décès du fœtus.	Infertilité Puberté précoce Diminution de la fécondité/sous fertilité
Troubles thyroïdiens	
Hyperthyroïdie (Thyréotoxicose) Hypothyroïdie congénitale	Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie subclinique
Troubles du neuro-développement de l'enfant : effets cognitifs et comportementaux	
Troubles du comportement : - troubles relationnels ¹ - troubles émotionnels ¹ - troubles cognitifs ¹	Déficit intellectuel - Diminution du QI Troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDHA) Paralysie cérébrale ¹ Trouble du spectre de l'autisme (TSA)
Cancers hormono-dépendants	
Cancer du sein Cancer de la prostate Cancer de l'endomètre	Cancer des ovaires Cancer de la thyroïde
Troubles surrénaliens	
Maladie de Cushing (hypercortisolisme chronique)	Maladie d'Addison (hyposécrétion d'hormones surrénaliennes)
Troubles osseux	
Fractures osseuses Ostéoporose Troubles de développement de l'émail ¹ , hypominéralisation ¹ , fluorose dentaire ¹ , hyperdontie ¹ , hypodontie ¹	Calcification irrégulière du crâne ¹ Altération du développement du squelette
Troubles métaboliques	
Surpoids et obésité Diabète de type 2 Maladies cardiovasculaires Diabète de type 1	Syndrome métabolique : <i>une combinaison d'au moins trois des cinq dysfonctions: hypertension, adiposité abdominale (centrale), augmentation des triglycérides sériques et faible densité sérique les lipoprotéines (HDL) et hyperglycémie</i>
Troubles des fonctions immunitaires	
Allergies Maladie thyroïdienne auto-immune (ex :Basedow)	Asthme Lymphomes et leucémies chez l'enfant Troubles hématopoïétiques et malignités
Troubles cutanés et oculaires	
Chloracné ¹ Troubles de la pigmentation de la peau ¹ Dermatite atopique ¹	Cancer de la peau ¹ Vieillessement accéléré de la peau ¹ Altération de la surface oculaire : sécheresse oculaire ¹ Altération de la rétine : déficiences visuelles et rétinopathie ¹

¹ Effets sanitaires nouveaux, non identifiés dans les rapports OMS et CE de 2012.

Annexe 2 / Critères de sélection des participants pour la consultation Delphi

L'étape de sélection des experts est primordiale pour la réussite de la consultation Delphi. Une liste globale d'experts français et internationaux impliqués dans la thématique des PE, que ce soit pour le volet scientifique ou le volet sociétal, a été constituée dans un premier temps. Cette liste initiale a été constituée en identifiant les personnes :

- Parties prenantes de la SNPE1 et de la SNPE2 via le Groupe Santé Environnement : (GSE);
- Parties prenantes du Conseil d'administration de Santé publique France ;
- Membres de la commission spécialisée risques liés à l'environnement (CSRE) du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) ;
- Auteurs des rapports de l'OMS ([6], de la Commission européenne [5] et de la Société d'endocrinologie [11] qui ont servis dans la construction de la méthode de priorisation ;
- Membres du groupe de travail « Perturbateurs endocriniens » de l'Agence nationale sécurité sanitaire alimentaire nationale (Anses) ;
- Membres et participants des congrès majeurs sur le thème « Perturbateurs endocriniens et santé » (*Gordon Research Conference* (GRC), *Copenhagen Workshop* (COW), colloques santé environnement français, journées du programme national de recherche Environnement-Santé-Travail, *European workshop of endocrine disruptors effects on wildlife and human health*, etc.) ;
- Auteurs de publications récentes sur le sujet.

Deux groupes d'experts sont ainsi créés pour correspondre aux deux questionnaires Delphi. Le tableau ci-dessous reprend les critères d'inclusion et d'exclusion pour chaque groupe.

I TABLEAU A2 I

Critères de sélection pour les deux groupes de participants

Groupe n°1 : Volet scientifique <i>Évaluation du poids des preuves, de la gravité, de l'évolution d'incidence</i>	Groupe n°2 : Volet sociétal <i>Évaluation de la préoccupation sociétale</i>
Critères d'inclusion	
Experts français et internationaux	Ensemble des parties prenantes de la SNPE1 et SNPE2 (via GSE)
Enseignement et recherche	Membres du CA de Santé publique France
Professionnels de santé	
Experts ayant publié sur le sujet	
Critères d'exclusion	
Présent dans le groupe n°2	Présent dans le groupe n°1
Domaine de compétence hors thématique de l'étude (écotoxicologie, écologie, environnement, etc.)	Représentants des administrations centrales et des opérateurs de l'état
Pas d'adresse mail	Pas d'adresse mail

Annexe 3 / Hiérarchisation des effets sanitaires selon le niveau de poids des preuves disponibles dans la littérature

Un travail d'évaluation du poids des preuves concernant l'association entre une exposition aux PE et chacun des effets sanitaires identifiés a été fait en parallèle via une revue de la littérature par Santé publique France. Pour ce faire, étant donné que la démarche classique d'évaluation du poids des preuves telle que définie par l'Anses [7] ne peut pas être appliquée directement du fait des caractéristiques et des spécificités des perturbateurs endocriniens (effets à faible dose, courbes dose-réponse pouvant être non monotones, fenêtres d'exposition, etc.), les publications existantes et les travaux du groupe de travail international HURGENT, qui a développé une méthodologie d'évaluation du poids des preuves concernant la santé reproductive et une exposition aux PE [4], ont été utilisés. Cette méthodologie s'appuie sur deux rapports institutionnels qui ont réalisé un état des connaissances entre les PE et leurs effets sanitaires : le rapport de l'OMS de 2012 [6], et le rapport de la Commission européenne de 2012 [5], qui constituent des « revues de revues » les plus récentes élaborées par un panel de scientifiques internationaux. Afin d'actualiser ces données, les résultats plus récents des travaux de l'équipe de Trasande *et al.*, (2015, 2016) [13] ont été intégrés, qui ont permis de qualifier la probabilité de causalité entre une exposition aux PE et trois catégories d'effets sanitaires (troubles métaboliques, troubles du neuro-développement, santé reproductive chez l'homme et chez la femme) en se basant sur la méthode de consensus Delphi.

Un score a pu être attribué à chaque effet sanitaire à partir de la méthode ci-dessus, sauf pour de rares indicateurs où les informations n'étaient pas - ou partiellement disponibles dans les rapports OMS et de la CE. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

I TABLEAU A3-1 I

Résultats du classement des effets sanitaires selon le niveau du poids des preuves issu de la revue de la littérature

Niveau de preuves suffisant	Niveau de preuves plausible ⁴	Niveau de preuves insuffisant	Non documenté
<ul style="list-style-type: none"> - Endométriose - Fibrome utérin - Cryptorchidies - Hypospadias - Altération qualité du sperme - Sex ratio - Issues défavorables de grossesse - Cancer du sein - Cancer de la prostate - Troubles du comportement chez l'enfant - Troubles cognitifs chez l'enfant - Diminution des points de QI - Maladies thyroïdienne auto-immune - Asthme - Lymphomes et leucémies chez l'enfant 	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du testicule - Puberté précoce - Diminution fécondité - Infertilité - Cancer endomètre - Cancer des ovaires - Troubles du spectre autistique - Troubles relationnels - Troubles émotionnels - Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité - Paralysie cérébrale - Obésité - Diabète de type 2 - Allergies - Troubles hématopoïétiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome des ovaires polykystiques - Cycles menstruels irréguliers - Ménopause prématurée - Cancer thyroïde - Fractures osseuses - Ostéoporose - Altération développement du squelette - Anomalies développement des dents (émail, hypominéralisation, etc.) - Hyperthyroïdie congénitale - Hypothyroïdie congénitale - Hyper et hypothyroïdie subclinique - Diabète de type 1 - Maladies cardiovasculaires - Syndrome métabolique 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance ovarienne prématurée - Maladie de Cushing - Maladie d'Addison - L'ensemble des troubles de la peau - Diabète gestationnel - Altération de la surface oculaire - Altération de la rétine

Détails de la méthodologie utilisée

Les paragraphes suivants présentent la méthode qui a permis d'aboutir à cette priorisation. Le rapport conjoint de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du programme des nations unies pour l'environnement (UNEP) publié en 2012 faisait le point des connaissances dix ans après une première version publiée en 2002 [6]. À la fin de chaque chapitre, le poids des preuves pour chaque effet ou groupe d'effets était exprimé et résumé de manière qualitative (ex : preuves suffisantes, preuves limitées), en considérant les données dans leur ensemble. Pour notre objectif, le poids des preuves a été réparti en quatre catégories d'indications qualitatives. Chaque catégorie correspond à un score, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

I TABLEAU A3-2 I

Scores attribués selon le poids des preuves définis par le rapport OMS

Catégories qualitatives	Expression du poids des preuves selon le rapport OMS (2012)			
	Suffisant	Plausible, probable, possible, preuves limitées	Insuffisant	Non documenté, pas d'information
Score attribué	3	2	1	0

⁴ Cette catégorie correspond aux niveaux de poids des preuves identifiés comme en lien « possibles » et « probables » des revues de la littérature utilisées.

De façon indépendante du précédent, le rapport de la Commission européenne (CE), coordonné par Andreas Kortemkamp [11], également publié en 2012, faisait l'état de la science sur le même sujet, pour les besoins du projet de réglementation des PE, avec un focus sur la plausibilité biologique du lien entre l'exposition aux PE et les effets possibles. Le lien y a été documenté de façon quantitative sur une échelle de zéro à huit. En effet huit critères définis à partir d'un rapport 2002 de l'*International Programme of Chemical Safety* (IPCS) [12], visant à qualifier la capacité de perturbation endocrinienne de chaque indicateur, étaient passés en revue dans ce rapport. Un score de un a été attribué à l'effet quand le critère était complètement rempli, de 0,5 quand il était partiellement rempli, et de zéro quand il n'était pas rempli. Enfin les scores des huit critères ont été sommés. Les différents scores sont répartis en 4 fourchettes différentes, correspondant chacune à un score, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

I TABLEAU A3-3 I

Scores attribués selon le poids des preuves définis par le rapport CE

Catégories quantitatives	Poids des preuves selon le rapport CE (2012)			
	[6,25 - 8]	[5 – 6,25[[0 - 5[/
Score attribué	3	2	1	0

Le poids quantitatif du rapport de la CE est évalué de 0 à 8, à répartir en 4 catégories de scores afin de pouvoir le combiner avec le score OMS. Afin de choisir les bornes pour le poids quantitatif du rapport de la CE, la répartition des poids des preuves pour chacun des deux rapports a été analysée afin de déterminer des fourchettes homogènes et pertinentes. Par exemple, lorsque les poids de preuves sont classés dans « insuffisant » par l'OMS, les poids des preuves associés dans le rapport CE ont été analysés. Il s'avère que l'attribution d'une valeur pour le poids des preuves est relativement homogène entre les deux rapports, sans véritable contre-sens identifié pour une pathologie, et la répartition des poids a permis d'établir ces fourchettes.

Lorsque le poids des preuves est disponible pour les deux rapports, il a été décidé de ne prendre en compte que le poids le plus élevé. En effet, ce sont des rapports datant de la même année, se basant donc sur les mêmes études disponibles à cette date-là. Par ailleurs, lorsqu'une pathologie n'est pas documentée par un des deux rapports, le poids attribué par le deuxième rapport a été pris en compte.

Le travail de Trasande *et al.* (2015) [13], et sa mise à jour en 2016 [14], qui a évalué la probabilité de causalité en se basant également sur une méthode Delphi pour 4 catégories d'effets sanitaires a été utilisé :

- les troubles métaboliques ;
- les troubles du neuro-développement ;
- la santé reproductive chez l'homme ;
- la santé reproductive chez la femme.

Les résultats de cette étude sont intégrés à notre évaluation du poids des preuves afin de permettre une actualisation des données sur les pathologies considérées. Pour le travail effectué par Trasande *et al.*, le poids de la preuve est évalué pour plusieurs produits PE (phtalates, PBDE, etc.). Pour ce projet, peu importe la substance PE, car l'approche est populationnelle. La probabilité de causalité entre l'exposition aux PE (n'importe lequel, mélange de PE) avec l'apparition d'une pathologie est à considérer. Seul le poids le plus fort pour chaque effet sanitaire étudié est retenu. Dans le travail de Trasande *et al.*, les experts se sont prononcés sur le niveau de preuves épidémiologiques et toxicologiques via la méthode

Delphi. En combinant les deux niveaux de preuve, une fourchette de de probabilité de causalité a été obtenue en pourcentage, et a été classée en cinq catégories qualitative : « *very low* », « *low* », « *medium* », « *high* », « *very high* ».

I TABLEAU A3-4 I

Pourcentage de probabilité de causalité et catégories qualitative associée dans le travail de Trasande *et al.*, (2015)

90-100%	70-89%	40-69%	20-39%	0-19%
Very high	High	Medium	Low	Very Low

Pour ce travail, la base de ces catégories de poids des preuves a été reprise pour attribuer un score selon la probabilité de causalité. Les catégories « *very high* » et « *high* » ont été regroupées car les plus forts pourcentages de probabilité calculés par leur travail sont compris dans une fourchette unique « 70-100% ». Ce score sera pris en compte selon la même méthodologie que pour les autres rapports : le plus haut score des trois rapports est retenu.

I TABLEAU A3-5 I

Score attribué selon la probabilité de causalité issue du travail de Trasande *et al.*, (2015)

Probabilité de causalité selon rapport de Trasande L.	Very high	High	Medium	Low	Very Low
	90-100%	70-89%	40-69%	20-39%	0-19%
Score attribué	3		2	1	0

Annexe 4 / Grille du questionnaire n°1

Ci-dessous est présenté le modèle de la grille de questionnaire n°1 à destination des participants du domaine scientifique (épidémiologistes, toxicologues, universitaires, etc.), qui est identique pour les 11 catégories d'effets sanitaires, avec les différentes questions permettant d'évaluer le critère n°1 (poids des preuves), et une partie du critère n°2 (intérêt épidémiologique : gravité et évolution du taux d'incidence).

Questions		CATÉGORIE D'EFFET SANITAIRE n°1 à 11 (selon la sélection des catégories du participant)		
		EFFET SANITAIRE N°1	EFFET SANITAIRE N°2	EFFET SANITAIRE N°...
N°1	Selon vous, le niveau de connaissance scientifique permet de conclure aujourd'hui que le lien entre une exposition aux perturbateurs endocriniens et la survenue de l'effet sanitaire est	Fort Modéré Faible Non assez documenté	Fort Modéré Faible Non assez documenté	Fort Modéré Faible Non assez documenté
	Justification de votre réponse	Réponse ouverte	Réponse ouverte	Réponse ouverte
N°2	Selon vous, le niveau de gravité de l'effet sanitaire est	Très grave Grave Peu grave	Très grave Grave Peu grave	Très grave Grave Peu grave
	Justification de votre réponse	Réponse ouverte	Réponse ouverte	Réponse ouverte
N°3	Selon vous, comment évolue le nombre de personnes touchées par cet effet sanitaire en France ou à l'étranger durant ces 20 dernières années	En augmentation Stable En diminution	En augmentation Stable En diminution	En augmentation Stable En diminution
	Justification de votre réponse	Réponse ouverte	Réponse ouverte	Réponse ouverte
N°4	Avez-vous des propositions à faire concernant des méthodes de surveillance de l'effet sanitaire (autre que paramètres biologiques) ? Exemple : systèmes de surveillance existants ou en cours de mise en place, indicateur pertinent à suivre, etc.	Réponse ouverte	Réponse ouverte	Réponse ouverte

Questions complémentaires à la fin de chaque catégorie d'effet sanitaire

Des questions supplémentaires ont également été ajoutées à ce questionnaire. Ces questions ne seront pas utilisées pour la classification des effets, mais permettront de compléter et enrichir les résultats de la consultation Delphi.

N°5	Avez-vous connaissance d'un effet sanitaire en lien suspecté avec une exposition aux perturbateurs endocriniens que nous n'aurions pas mentionné dans cette catégorie ?	Réponse ouverte	Réponse ouverte	Réponse ouverte
N°6	Quels sont selon vous les paramètres biologiques et biomarqueurs d'effet liés à une exposition aux perturbateurs endocriniens les plus pertinents à regarder dans cette catégorie ? Exemple : marqueurs épigénétiques, marqueurs de l'inflammation, etc.	Réponse ouverte	Réponse ouverte	Réponse ouverte
N°7	Souhaitez-vous nous faire part d'un commentaire quel qu'il soit concernant cette catégorie?	Réponse ouverte	Réponse ouverte	Réponse ouverte

Annexe 5 / Grille du questionnaire n°2

Ci-dessous est présenté le modèle de la grille de questionnaire n°2 à destination des parties prenantes du champ, qui est identique pour les 11 catégories d'effets sanitaires, avec les propositions à évaluer pour chacun des effets sanitaires afin d'évaluer la préoccupation sociétale (qui fait partie du critère de priorisation n°2 « intérêt épidémiologique et sociétal »).

Propositions à évaluer		CATÉGORIE D'EFFET SANITAIRE n°1 à 11 (selon la sélection des catégories du participant)		
		EFFET SANITAIRE n°1	EFFET SANITAIRE n°2	EFFET SANITAIRE n°...
N°1	La population française est préoccupée par la survenue de cet effet sanitaire en population générale	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord
N°2	Le niveau d'information au public sur cet effet sanitaire devrait être plus important	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord
N°3	Le niveau de prévention sur cet effet sanitaire devrait être plus important	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord
N°4	Il n'existe pas assez de littérature scientifique et de connaissances sur cet effet sanitaire au niveau national et international	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord
N°5	Les conséquences de cet effet sur la santé humaine sont graves (c'est-à-dire que cet effet altère la qualité de vie quotidienne et/ou entraîne un risque de décès à court ou long terme)	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord
N°6	Vous et votre organisation êtes intéressés par la mise en place d'une surveillance de cet effet sanitaire en France	Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord	Question qui disparaît aux tours suivants	Question qui disparaît aux tours suivants

Question complémentaire à la fin de chaque catégorie d'effet sanitaire

Des questions supplémentaires ont également été ajoutées à ce questionnaire. Ces questions ne seront pas utilisées pour la classification des effets, mais permettront de compléter et enrichir les résultats de la consultation Delphi.

N°7	Avez-vous connaissance d'un effet sanitaire en lien suspecté avec une exposition aux PE que nous n'aurions pas mentionné dans cette catégorie ?	Réponse ouverte	Question qui disparaît aux tours suivants	Question qui disparaît aux tours suivants
N°8	Souhaitez-vous nous faire part d'un commentaire quel qu'il soit concernant cette catégorie ?	Réponse ouverte	Question qui disparaît aux tours suivants	Question qui disparaît aux tours suivants