

SANTÉ
ENVIRONNEMENT

OCTOBRE 2023

ÉTUDES ET ENQUÊTES

**ÉTUDE PEPS'PE : PRIORISATION DES EFFETS
SANITAIRES À SURVEILLER DANS LE CADRE
DU PROGRAMME DE SURVEILLANCE EN LIEN
AVEC LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS**

Résultats

Résumé

Étude PEPS'PE : priorisation des effets sanitaires à surveiller dans le cadre du programme de surveillance en lien avec les perturbateurs endocriniens. Résultats

Santé publique France envisage d'élargir la surveillance menée sur les indicateurs sanitaires en lien avec les perturbateurs endocriniens (PE) au-delà de la surveillance déjà menée depuis 2015 sur la santé reproductive. Ces travaux s'inscrivent dorénavant dans le cadre de la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens n° 2, du Plan National Santé Environnement n° 4 et des recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé, ainsi que 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 le sujet des PE. C'est pourquoi Santé publique France a engagé un travail de priorisation des effets sanitaires liés aux PE afin d'identifier les événements de santé à intégrer dans la stratégie de surveillance de l'agence.

Les effets sanitaires ont été priorisés selon deux critères : (1) le poids des preuves et (2) l'intérêt épidémiologique et sociétal de mise en place d'une surveillance de l'effet sanitaire. En l'absence de méthode communément admise pour évaluer le poids des preuves concernant l'association entre l'exposition aux PE et la survenue d'un effet sanitaire, une méthode de priorisation a été mise au point, combinant les données de la littérature disponibles et les résultats d'une consultation d'un large panel d'experts internationaux et de parties prenantes françaises impliqués dans le champ des PE. Lors de cette consultation externe, le consensus a été recherché selon une méthode Delphi. Ce travail s'inscrit donc dans une approche épidémiologique et populationnelle. Il s'agit de suivre l'évolution d'un indicateur sanitaire en population générale pour son lien suspecté avec une exposition aux PE, mais pas de caractériser l'effet d'un produit (ou d'un groupe de produits) PE sur la santé.

La méthodologie proposée visait à rechercher le meilleur compromis entre la robustesse scientifique, l'opérationnalité et la clarté pour tous. Ce rapport présente les résultats de la priorisation des indicateurs sanitaires dans le contexte d'une exposition aux PE.

59 pathologies ou effets sur la santé suspectés d'être en lien avec une exposition aux PE ont été soumis à cette priorisation. 21 d'entre eux ont été évalués comme prioritaires à surveiller pour leur lien avec les PE. Parmi eux, des troubles de la santé reproductive qui étaient déjà surveillés par l'agence (cryptorchidie, puberté précoce, cancer du testicule, altération de la qualité du sperme, endométriose, etc.), mais également des effets non encore surveillés pour leur lien avec les PE (infertilité, cancer des ovaires, cancer de l'endomètre...), des troubles métaboliques (surpoids et obésité, maladies cardiovasculaires, diabète de type 2, syndrome métabolique) ou encore des troubles du neurodéveloppement de l'enfant (troubles du comportement, déficit intellectuel, troubles du déficit de l'attention).

Santé publique France analysera pour un prochain rapport la faisabilité de mettre en place une surveillance des effets ressortis prioritaires. L'analyse consistera à déterminer si des indicateurs fiables et adaptés à la thématique des PE existent déjà ou peuvent être suivis dans le temps et dans l'espace selon une logique de surveillance intégrée.

MOTS CLÉS : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE, POIDS DES PREUVES, MÉTHODE DELPHI, ÉPIDÉMIOLOGIE ENVIRONNEMENTALE, INDICATEUR SANITAIRE

Abstract

PEPS'PE study : Prioritization of health effects to monitor in the context of exposure to endocrine disruptors. Results

Santé publique France plans to expand the monitoring conducted on health indicators related to endocrine disruptors (EDs) beyond the surveillance already conducted since 2015 on reproductive health. This work is now in line with the National Strategy on Endocrine Disruptors n° 2, the National Environmental Health Plan n° 4 and WHO recommendations, as well as in a context of increasing expectations from public authorities and civil society towards the Agency on the subject of EDs. This is why Santé publique France has undertaken a prioritization of health effects related to EDs in order to identify the health events to be integrated into the agency's monitoring strategy.

The health effects were prioritized according to two criteria: (1) the weight of evidence and (2) the epidemiological and societal interest in setting up health effect monitoring. In the absence of a commonly accepted method for assessing the weight of evidence concerning the association between exposure to EDs and the occurrence of a health effect, a prioritization method was developed combining the available literature data and the results of a consultation of a large panel of international experts and French stakeholders involved in the field of EDs. During this external consultation, consensus was sought using a Delphi method. This work is therefore an epidemiological and a population-based approach. It is a matter of monitoring the evolution of a health indicator in the general population for its suspected link with exposure to EDs; but not of characterizing the effect of an EP product (or group of products) on health.

The proposed methodology aimed to find the best compromise between scientific robustness, operability and clarity for all. This report presents the results of the prioritization of health indicators in the context of exposure to EDs.

59 pathologies or health effects suspected of being related to exposure to EDs were subjected to this prioritization. 21 of them were evaluated as priorities to be monitored for their link with EDs. Among them, reproductive health disorders that were already monitored by the agency (cryptorchidism, precocious puberty, testicular cancer, alteration of sperm quality, endometriosis, etc.), but also effects not yet monitored by the agency for their link with EDs (e.g. infertility, ovarian cancer, endometrial cancer), metabolic disorders (overweight and obesity, cardiovascular diseases, type 2 diabetes, metabolic syndrome), or neurodevelopmental disorders in children (behavioral disorders, intellectual deficits, attention deficit disorders).

Santé publique France will analyze in a future report the feasibility of setting up monitoring of effects that have been identified as priorities in order to determine whether reliable surveillance indicators adapted to the topic of EDs already exist or can be obtained and monitored in time and space following an integrated surveillance approach.

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

Auteurs Santé publique France

Alexia PEYRONNET	Direction Santé Environnement Travail
Jérôme NAUD	Direction Appui, Traitements et Analyses de données
Julien CAUDEVILLE	Direction Santé Environnement Travail

Relecteurs Santé publique France

Sébastien DENYS	Directeur de la Direction Santé Environnement Travail
Mélina LE BARBIER Céline MENARD	Directrice adjointe de la Direction Santé Environnement Travail Responsable de l'unité surveillance des pathologies en lien avec l'environnement et le travail, Direction Santé Environnement Travail

Relecteurs externes

Etienne BLANC	Institut national de la santé et de la recherche médicale, Toxicologie environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs. Université Paris Cité
Christophe ROUSSELLE	Agence Nationale Sécurité Sanitaire Alimentaire Nationale

Abréviations

Anses	Agence nationale Sécurité Sanitaire Alimentaire Nationale
CE	Commission européenne
DSET	Direction santé environnement et travail
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
GSE	Groupe Santé Environnement
HPB	Hyperplasie prostatique bénigne
IOP	Insuffisance ovarienne précoce
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PE	Perturbateurs endocriniens
PNSE	Plan National Santé Environnement
SNPE	Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
TDAH	Troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TSA	Trouble du spectre de l'autisme

Sommaire

Résumé.....	1
Abstract.....	2
Auteurs Santé publique France	3
Relecteurs Santé publique France.....	3
Relecteurs externes	3
Abréviations	4
INTRODUCTION	7
MATÉRIEL ET MÉTHODE	10
1. Critères de priorisation	10
2. Les effets sanitaires à prioriser	10
3. Méthode Delphi	12
3.1 Définition de la méthode Delphi	12
3.2 Définition du consensus	12
3.3 Nombre de tours	13
4. Estimation des critères de priorisation	13
4.1 Estimation du critère n°1 « poids des preuves ».....	13
4.2 Estimation du critère n°2 « intérêt épidémiologique et sociétale d'une surveillance ».....	14
a) Gravité (questionnaire scientifique)	14
b) Évolution du taux d'incidence (questionnaire scientifique).....	14
c) Préoccupation sociétale (questionnaire sociétal).....	15
d) Estimation finale du critère de priorisation n°2.....	15
4.3 Combinaison des critères de priorisation.....	16
5. Production des questionnaires	16
6. Sélection du panel de participants	17
7. Déroulement de la consultation	17
7.1 Schéma de la consultation	17
7.2 Inscriptions, envoi des questionnaires et relances	18
7.3 Déroulement des trois tours de questionnaires	18
8. Analyse des réponses	19
8.1 Analyses quantitatives	19
8.2 Analyses qualitatives.....	19
e) Questions ouvertes	19
f) Justifications des réponses	19
g) Analyse des réponses divergentes.....	19
8.3 Analyses du niveau de confiance des réponses.....	20
RÉSULTATS	21
1. Calendrier.....	21
2. Participants à la consultation	21
2.1 Nombre d'inscriptions.....	21
2.2 Participation au cours de la consultation	21
2.3 Types d'acteurs représentés	22
2.4 Nombre de participants par catégories d'effets sanitaires	23
2.5 Nouveaux effets sanitaires retenus à ajouter au tour n°2	23
3. Résultats de la priorisation	24
4. Taux de consensus	27
5. Justifications des réponses.....	27
6. Analyse des divergences d'opinions	27

DISCUSSION	29
1. Déroulement de la consultation	29
2. Résultats de la priorisation	30
3. Analyse du niveau de confiance des réponses	30
4. Divergences d'opinion	31
5. Comparaison avec la hiérarchisation par la revue de la littérature	31
6. Atouts et limites de l'étude	32
7. Perspectives	34
 CONCLUSION.....	 36
Références bibliographiques	38
 Annexe I. Grille du tour 1 - questionnaire scientifique	 42
Annexe II Critères de sélection des parties prenantes françaises à inviter pour participer au volet sociétal de cette consultation	43
Annexe III. Critères de sélection des experts français et internationaux à inviter pour participer au volet scientifique de la consultation	44
Annexe IV. Mail d'invitation à la consultation	45
Annexe V. Résultats de l'évaluation des deux critères de priorisation à l'issue de la consultation	46
Annexe VI. Résultats du questionnaire scientifique	49
Annexe VII. Résultats du questionnaire sociétal	57
Annexe VIII. Taux de consensus obtenus à l'issue du dernier tour	65
Annexe IX / Justifications des réponses	66
Annexe X. Dispersion des réponses des deux questionnaires.....	67
Annexe XI. Réponses divergentes des consensus	69
Annexe XII. Classement des effets sanitaires selon le niveau du poids des preuves, basé sur une revue de la littérature	73

INTRODUCTION

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2012 qui a été endossée par la Commission Européenne (CE) : un perturbateur endocrinien est défini comme « une substance, ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations ». Les perturbateurs endocriniens (PE) se retrouvent dans de nombreux objets et produits de la vie courante (produits ménagers, détergents, produits de traitement des cultures, cosmétiques, produits alimentaires, etc.). Ils sont également présents dans l'environnement du fait d'une contamination des différents milieux (eaux, sédiments, sols, air, etc.). Les études de biosurveillance dans la population française ont montré une imprégnation généralisée de la population, notamment des enfants, à certains de ces produits (phtalates, bisphénols, pesticides, polychlorobiphényles, etc.) (1-4). Leurs effets sur la santé humaine sont complexes et encore mal connus, mais de plus en plus de données scientifiques suggèrent qu'ils peuvent altérer de nombreuses fonctions du système hormonal, appelé système endocrinien : fonctions reproductives, thyroïdiennes, métaboliques, surrénaliennes, etc.

Santé publique France a mis en place une surveillance épidémiologique nationale d'indicateurs de la santé reproductive dans le contexte de l'exposition aux PE depuis 2015. Cette surveillance s'inscrit dorénavant dans le cadre de la 2nde Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) (5), du Plan National Santé Environnement n° 4 (PNSE 4) (6) et des recommandations de l'OMS (7).

Santé publique France intègre également la mesure d'indicateurs de surveillance spécifiques de ces substances dans le cadre du programme national de biosurveillance et a développé des actions d'information des populations afin de limiter leurs expositions aux perturbateurs endocriniens. Mesurer l'impact sanitaire liés aux stressseurs environnementaux n'est pas simple et la surveillance s'appuie dès lors sur la collecte, la construction, l'analyse, l'interprétation et la diffusion d'indicateurs qui englobent à la fois les expositions et les effets sanitaires potentiellement associés.

Des premiers indicateurs ont été sélectionnés en 2013 pour renseigner, directement ou indirectement, des tendances et/ou des phénomènes temporels et/ou spatiaux relatifs à un événement de santé reproductive à surveiller pour leur lien avec une exposition aux PE. Une priorisation avait été menée sur la base du poids des preuves par Santé publique France, à l'aide d'un réseau constitué de scientifiques internationaux *HUMAN REPRODUCTIVE HEALTH AND GLOBAL ENVIRONMENT NETWORK* (HURGENT) (8). Ils sont les suivants :

1. Cancers du sein et de la prostate ;
2. Sexe ratio à la naissance ;
3. Endométriose et fibrome utérin ;
4. Indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire (qualité du sperme, cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule) ;
5. Puberté précoce ;
6. Hormones de la reproduction.

À partir de ces premiers travaux, une démarche générale d'analyse a été établie :

- l'identification et la priorisation des effets sanitaires à partir de la littérature scientifique et sur la base de consultation d'experts,
- l'analyse croisée des sources de données disponibles et l'élaboration des méthodes de construction d'indicateurs sanitaires en s'appuyant notamment sur l'expertise externe de cliniciens spécialisés dans la prise en charge des pathologies,
- l'estimation des incidences et l'analyse des tendances spatio-temporelles du risque sur l'ensemble du territoire.

L'analyse croisée des données de biosurveillance humaine produites dans le cadre du programme national de biosurveillance permet une meilleure vision globale de l'estimation des impacts sanitaires et potentiellement d'examiner les relations possibles entre santé et environnement.

La finalité de cette surveillance est ainsi de fournir des connaissances scientifiques robustes en appui aux politiques publiques, en particulier pour orienter les actions et les mesures de prévention, de contribuer à caractériser l'impact sanitaire de l'exposition aux PE, et d'être capable, dans le futur, d'évaluer l'impact d'interventions destinées à réduire les expositions ou les impacts de ces molécules sur la santé.

Cependant les connaissances sur les PE évoluent régulièrement. Les PE sont ainsi suspectés d'être en lien avec de nombreux autres effets sur la santé (atteintes neurologiques, etc.), et les associations entre expositions aux PE et effets sur la santé sont toujours discutées avec des niveaux de preuves qui évoluent rapidement. C'est la raison pour laquelle Santé publique France a souhaité adapter la surveillance menée en lien avec les PE. L'adaptation de cette surveillance nécessite néanmoins, de faire des choix parmi ce qui doit ou peut faire l'objet d'une surveillance ; et c'est l'objet de ce travail de priorisation.

Le premier critère de priorisation pris en compte dans ce travail reposait sur le faisceau de preuves scientifiques existant sur l'association entre l'exposition aux PE de la population et la survenue de l'effet sanitaire en question. Cette approche est appelée évaluation du poids des preuves, et est définie comme « la synthèse formalisée de lignes de preuves, éventuellement de qualités hétérogènes, dans le but de déterminer le niveau de plausibilité d'hypothèses » (9), l'hypothèse ici étant l'existence d'un lien entre une exposition aux PE et la survenue d'un effet altérant la santé. Historiquement, les méthodes d'évaluation du poids des preuves ont été beaucoup utilisées dans le secteur médical comme outil d'aide à la décision clinique afin de hiérarchiser les connaissances en matière de recherche médicale (10). Aujourd'hui, elles se sont largement développées à d'autres domaines, et notamment en santé environnement (11).

Cependant, cette méthode se concentre généralement sur une exposition individuelle à un produit chimique identifié et un effet sur la santé, et n'est pas adaptée pour répondre aux questions plus larges abordées dans ce projet, telles que "Existe-t-il des preuves concernant un lien entre la survenue d'un effet sanitaire spécifique dans la population et l'exposition de la population à l'ensemble des PE ?". En outre, en raison des caractéristiques spécifiques des PE, qui sont différentes des produits chimiques classiques (ex : multiplicité des mécanismes d'action, pas nécessairement d'effets dose-réponse monotones, fenêtres critiques d'exposition, effets transgénérationnels, etc.), il n'existe actuellement pas de méthode communément acceptée pour évaluer le poids des preuves adaptée aux PE. Peu d'approches d'évaluation du poids des preuves pour les PE ont été proposées dans la littérature. Le rapport conjoint de l'OMS et du programme des nations unies pour l'environnement (UNEP) (12) a estimé en 2012 le poids des preuves concernant la relation causale entre les PE et plusieurs effets sanitaires avec des évaluations qualitatives (par exemple : lien suffisant / probable / possible) avec des évaluations d'experts tenant compte de toutes les données disponibles (biologiques, expérimentales, fauniques et épidémiologiques). La même année, le rapport de la CE a fait un état de la science sur le même sujet, pour les besoins de réglementation des PE, avec un focus sur la plausibilité biologique du lien entre l'exposition aux PE et les effets possibles (13).

Le lien y a été documenté de façon quantitative grâce à un panel d'experts sur une échelle de zéro à huit à partir de huit critères issus d'un rapport de l'International Programme of Chemical Safety (IPCS) de 2002 (14), visant à qualifier la capacité de perturbation endocrinienne. Sur la base de ces deux évaluations, le réseau international HURGENT a identifié en 2013 six indicateurs clés de santé reproductive à surveiller (8). Pour finir, un travail européen de Trasande et al. (2015) (15) a évalué la probabilité de causalité entre l'exposition et plusieurs effets sanitaires afin d'évaluer les coûts directs et indirects pouvant être associés au fardeau de maladies attribuables à l'exposition humaine au PE en Europe. Les auteurs ont examiné la relation entre neuf substances ou groupes de substances et dix effets sanitaires néfastes, incluant la perte de quotient intellectuel, l'obésité

infantile et adulte, le diabète de type 2, le cancer des testicules, la cryptorchidie, l'infertilité masculine ou l'autisme par exemple. Le niveau de preuve a été déterminé par une méthode de recherche de consensus d'experts Delphi.

Tous ces travaux ont servi de socle pour élaborer la méthode de priorisation de ce projet, mais n'étaient néanmoins pas suffisants pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ils sont basés sur l'état des connaissances de 2012, qui a considérablement évolué. Ensuite, de nombreux effets sanitaires qui auraient pu être intégrés à la priorisation n'avaient pas été pris en compte à l'époque par ces travaux (ex : diabète gestationnel, cancer des ovaires, maladies cardiovasculaires, asthme, etc.).

De plus, au-delà du poids des preuves, d'autres critères de priorisation devaient également être intégrés en tenant compte des attentes de plus en plus importantes de la société vis-à-vis des pouvoirs publics sur le sujet. La complexité de la thématique et la médiatisation d'études sur certaines substances sont en effet sources de débats et ont amené l'opinion publique à s'emparer de la question. C'est pourquoi Santé publique France a souhaité intégrer la préoccupation sociétale française, la gravité de l'effet et l'évolution du taux d'incidence dans la population, en tant que critères de priorisation à part entière.

Dans un contexte d'absence de méthodologie universelle, de données scientifiques lacunaires, contradictoires ou avec un faible niveau de preuve, et avec la volonté d'intégrer des critères de priorisation à la fois scientifiques et sociétaux, Santé publique France s'est appuyée sur les méthodes de consensus, qui 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, en structurant l'information via l'expertise (16, 17). Ces méthodes de consensus sont 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.

Santé publique France, de par sa mission de surveillance des expositions et des effets sanitaires en lien avec les PE, a ainsi joué pleinement son rôle en menant une large consultation grâce à la méthode de consensus Delphi (cf. § 3). Cette consultation a permis de mobiliser et d'interroger à la fois des experts et scientifiques sur la thématique des PE, mais également toutes les parties prenantes, aussi bien du gouvernement, que des collectivités, des acteurs économiques, des associations, et des professionnels de santé et de l'éducation afin de recueillir leurs avis sur cette priorisation.

L'objectif de l'étude PEPS'PE était donc de prioriser les effets sanitaires à surveiller dans le contexte d'une exposition aux PE grâce à la consultation d'experts et de parties prenantes du champ des PE, sur la base de critères scientifiques et sociétaux, afin de cadrer le programme de surveillance en lien avec les PE de Santé publique France.

La méthodologie a fait l'objet d'un rapport déjà publié en 2021 (2), et ce rapport présente les résultats de cette première étape de priorisation via la méthode de consensus Delphi.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. Critères de priorisation

La démarche proposée s'appuie sur une classification des effets sanitaires selon deux critères de priorisation tenant compte de l'aspect scientifique et des préoccupations sociétales :

- le poids des preuves,
- l'intérêt épidémiologique et sociétal de mise en place d'une surveillance de l'effet sanitaire. Ce critère est composite, et tient compte de 3 sous-critères :
 - la gravité de l'effet sanitaire,
 - l'évolution de l'incidence de l'effet sanitaire,
 - la préoccupation sociétale à propos de l'effet sanitaire en partie traduite par la consultation des parties prenantes des plans nationaux associés à la thématique (PNSE et SNPE).

2. Les effets sanitaires à prioriser

Dans un premier temps, l'ensemble des effets sanitaires suspectés d'être en lien avec une exposition aux PE ont été identifiés. Les rapports de l'OMS et de la CE ont dressé en 2012 un premier état de l'art des pathologies en lien avec les PE (12, 13). Ils ont servi de base pour établir une première liste de pathologies suspectées. Cette liste a ensuite été complétée et validée avec l'ensemble des nouvelles connaissances depuis 2012 grâce à une revue de la littérature narrative. Des effets sanitaires ont également été proposés par les participants de la consultation Delphi (cf. paragraphe 7).

59 effets sanitaires ont été inclus dans la priorisation, classés en 11 catégories correspondant à des glandes endocrines ou des fonctions biologiques affectées par les PE (Tableau 1). Dans l'objectif de priorisation et de programmation de ce travail, il a volontairement été choisi dans un premier temps de ne s'intéresser qu'aux effets sanitaires. En revanche, la possibilité d'identifier 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 ont été interrogées durant la consultation pour une utilisation future de ces données dans la surveillance.

Tableau 1. État de l'art des effets sanitaires suspectés d'être liés à une exposition aux PE d'après la revue de la littérature

CATEGORIE 1 : Altération de la santé reproductive chez la femme	
Endométriose Fibromes utérins Syndrome des ovaires polykystiques Diabète gestationnel	Insuffisance ovarienne prématurée Cycles menstruels irréguliers Age avancé de la ménopause
CATEGORIE 2 : Altération de la santé reproductive chez l'homme	
Cryptorchidies Hypospadias Dysfonction érectile*	Altération de la qualité du sperme Cancer du testicule (non hormono-dépendant) Hyperplasie prostatique bénigne (HBP) *
CATEGORIE 3 : 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 Variation intersexe* **
CATEGORIE 4 : Troubles thyroïdiens	
Hyperthyroïdie (Thyréotoxicose) Hypothyroïdie congénitale	Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie subclinique (<i>trouble uniquement biologique mais pouvant avoir des effets légers ou des conséquences sur le développement neurologique de la descendance</i>)
CATEGORIE 5 : Troubles du neuro-développement : effets cognitifs et comportementaux	
Troubles du comportement : <ul style="list-style-type: none"> • Troubles relationnels • Troubles émotionnels • Troubles cognitifs 	Déficit intellectuel-Diminution du QI Troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) Paralysie cérébrale Trouble du spectre de l'autisme (TSA) Maladies neuro-dégénératives chez l'adulte : Alzheimer et Parkinson*
CATEGORIE 6 : Cancers hormono-dépendants	
Cancer du sein Cancer de la prostate Cancer de l'endomètre Cancer des ovaires	Cancer de la thyroïde Cancer du côlon (non hormono-dépendant) * Cancer du poumon (non hormono-dépendant) *
CATEGORIE 7 : Troubles surrénaliens	
Maladie de Cushing (hypercortisolisme chronique)	Maladie d'Addison (hyposécrétion d'hormones surrénaliennes)
CATEGORIE 8 : Troubles osseux	
Fractures osseuses Ostéoporose	Altération du développement du squelette Troubles de développement de l'émail, hypominéralisation, fluorose dentaire, hyperdontie, hypodontie
CATEGORIE 9 : 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> Stéatose hépatique non alcoolique*
CATEGORIE 10 : Troubles des fonctions immunitaires	
Allergies Maladie thyroïdienne auto-immune (ex : Basedow) Asthme	Lymphomes et leucémies chez l'enfant Troubles hématopoïétiques et malignités
CATEGORIE 11 : Troubles cutanés et oculaires	
Chloracné Troubles de la pigmentation de la peau Dermatite atopique Cancer de la peau	Vieillesse accélérée de la peau Altération de la surface oculaire : sécheresse oculaire : Altération de la rétine : déficiences visuelles et rétinopathie

* Effets ajoutés par les participants à l'issue du 1er tour de la consultation

** Personnes nées avec des caractères sexuels (génitaux, gonadiques ou chromosomiques) qui ne correspondent pas aux définitions binaires types des corps masculins ou féminins. Il existe plusieurs types de variations possibles.

3. Méthode Delphi

3.1 Définition de la méthode Delphi

Les méthodes de consensus sont 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 dans un contexte d'absence de données de la littérature, de données d'un niveau de preuve faible ou de données contradictoires (16, 17). Parmi elle, la méthode Delphi est principalement utilisée dans les sciences de la santé par les chercheurs lorsque les connaissances disponibles sont incomplètes ou sujettes à l'incertitude et que d'autres méthodes fournissant des niveaux de preuve plus élevés ne peuvent être utilisées (18). Elle est recommandée notamment pour l'élaboration de lignes directrices (19). La méthode de consensus Delphi offre une méthode systématique de collecte et d'agrégation des jugements d'un groupe de participants par le biais de plusieurs itérations de questionnaires, chacune étant affinée sur la base des commentaires des répondants de la version précédente (20-22). En effet, chaque participant prend connaissance au tour suivant des avis des autres participants et par ce processus peut revoir ses arguments et ses positions. Le retour d'information contrôlé des tours successifs encourage les participants à réévaluer, modifier et/ou développer leurs opinions. Chaque avis reste anonyme et les experts n'interagissent jamais directement entre eux. Le processus se répète jusqu'à l'obtention du consensus défini en amont 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 dans ce projet pour les avantages suivants (23) :

- permet d'interroger à distance un grand nombre de participants dans des pays différents,
- 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).

3.2 Définition du consensus

Pour ce projet, l'objectif de la méthode Delphi était d'obtenir un consensus sur les deux critères de priorisation (poids des preuves et intérêt épidémiologique et sociétal de surveillance) pour chacun des effets sur la santé liés aux PE identifiés par la revue de la littérature.

Il n'existe pas de définition universellement reconnue de la notion de consensus dans la méthode Delphi. Les travaux de McKenna (24) suggèrent par exemple que le consensus soit égal à 51 % d'accord entre les répondants, ceux de Sumsion (1998) (25) recommandent 70 %, tandis que Green *et al.* (1999) (26) optent pour 80 %. Une revue systématique de la littérature de 2014 portant sur les études Delphi a mis en évidence que la définition la plus courante du consensus était un seuil de pourcentage d'accord (seuil de 75 % en moyenne), suivi par des fourchettes de pourcentage d'accords entre les participants (27).

Notre projet devait évaluer des questions en lien avec les PE relativement complexes et qui, à l'image des données contradictoires de la littérature, pouvaient faire l'objet d'opinions très dispersées. Un seuil de consensus trop élevé aurait ainsi pu avoir comme conséquences un faible nombre de réponses ayant atteint ce consensus, ne permettant pas d'atteindre l'objectif qui était de cadrer le programme de surveillance de l'agence.

C'est pourquoi afin de ne pas être trop restrictif, et d'avoir l'information sur le niveau d'accords obtenu entre les participants, quatre catégories de consensus ont été définies basées sur des pourcentages de réponses :

- consensus fort : ≥ 80 % de réponses identiques
- consensus modéré : Entre 71 % et 79 % de réponses identiques
- consensus faible : Entre 50 % et 70 % de réponses identiques
- pas de consensus : < 50 % de réponses identiques

Pour les questions ayant obtenu entre 50 et 70 % de réponses identiques, nous avons estimé que le consensus obtenu était faible. Dans ces cas-là, c'est la réponse médiane qui a été sélectionnée comme mesure de la tendance centrale, car il a été estimé qu'elle représentait plus objectivement l'opinion collective du panel (par ex : si 60 % des participants estiment que le poids des preuves est « fort » et 40 % estiment qu'il est « faible », c'est la catégorie « modérée » qui sera retenue). Si la réponse médiane était située à cheval sur deux catégories, c'est arbitrairement la catégorie la plus faible qui a été retenue (ex : si 50 % des participants estiment que le poids des preuves est « modéré » et 50 % estiment qu'il est « faible », c'est la catégorie « faible » qui sera retenue).

Pour les questions ayant obtenu moins de 50 % de réponses identiques, il a été considéré qu'aucun consensus n'avait été atteint et l'effet sanitaire concerné n'a pas pu être priorisé.

3.3 Nombre de tours

Trois tours de questionnaires ont été définis au maximum, conformément aux recommandations de la littérature et pour éviter une lassitude due à un trop grand nombre de tours qui peut engendrer une perte de participation (26, 28). Les participants ont été prévenus du nombre de tour maximal en amont de la consultation.

4. Estimation des critères de priorisation

L'estimation des critères de priorisation est synthétisée dans les paragraphes suivants, et elle est également détaillée dans le rapport méthodologique de l'étude paru en 2021 (2).

Les deux critères de priorisation relevant à la fois du domaine scientifique et sociétal ont nécessité la production de deux questionnaires aux objectifs différents :

- le **questionnaire scientifique** avait pour objectif d'évaluer le poids des preuves, mais aussi la gravité et évolution d'incidence,
- le **questionnaire sociétal** avait pour objectif d'intégrer la préoccupation sociétale au sujet des effets en lien possible avec les PE.

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

L'évaluation de ce critère devait permettre de rechercher un consensus afin de classer, pour chacun des effets sanitaires, le niveau du poids des preuves en quatre niveaux présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Estimation par les experts de la consultation Delphi du niveau de poids des preuves (questionnaire scientifique)

Question posée : « Selon vous, le niveau de connaissances scientifiques actuel permet de conclure que le lien entre une exposition aux perturbateurs endocriniens et la survenue de l'effet sanitaire est : »			
Fort	Modéré	Faible	Non documenté
Effets spécifiques d'une exposition aux PE ¹	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	Effets n'ayant pas d'intérêt à être suivis (pour le moment) pour leurs liens avec les PE car il n'existe pas de données scientifiques suffisantes pour argumenter ce lien

Etant donné les difficultés méthodologiques inhérentes à l'étude des effets des PE (pas forcément d'effet dose-réponses monotones, fenêtre critiques d'exposition, multiplicité des mécanismes d'action, etc.), le poids des preuves devait être jugé par les experts en prenant en compte toutes les connaissances liées à leur domaine d'expertise et sources de données dont ils avaient connaissance (études épidémiologiques, toxicologiques, biochimie, biologie cellulaire, études des mécanismes et des effets sur des animaux en laboratoire, expologie, etc.).

4.2 Estimation du critère n° 2 « intérêt épidémiologique et sociétale d'une surveillance »

L'estimation de ce critère devait permettre d'obtenir un consensus du groupe afin de classer, pour chacun des effets sanitaires, 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 a été décomposé en trois aspects à évaluer qui sont les suivants :

- **intérêt épidémiologique** : gravité (a) et évolution du taux d'incidence (b)
- **intérêt sociétal** : préoccupation sociétale française vis-à-vis de cet effet sanitaire (c)

a) Gravité (questionnaire scientifique)

Les participants devaient classer le niveau de gravité de chaque effet sanitaire en 3 niveaux (Très grave / Grave / Peu grave) tenant compte à la fois du risque vital de cet effet, et aussi de son impact sur la qualité de vie liée à la santé (2), comme présenté dans le Tableau 3.

Tableau 3. Estimation par les experts de la consultation du niveau de gravité d'un effet sanitaire, selon son impact sur le risque vital et sur la qualité de vie (questionnaire scientifique)

	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

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

b) Évolution du taux d'incidence (questionnaire scientifique)

Les experts ont été consultés sur leur connaissance concernant l'évolution des taux d'incidence de chacun des effets sanitaires liés aux PE en France ou à l'international durant les 20 dernières

¹ Définitions données à chaque niveau de poids des preuves pour aider à la compréhension du questionnaire.

années. Ils ont dû classer le taux d'incidence en 3 niveaux : Augmentation / Stable / Diminution (questionnaire scientifique).

c) *Préoccupation sociétale (questionnaire sociétal)*

Ce volet a constitué 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 en lien avec les PE.

La préoccupation sociétale a été évaluée selon plusieurs aspects complémentaires : 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 des parties prenantes interrogées. Les parties prenantes devaient estimer leur degré d'accord face à chacune des 5 propositions (Tableau 4) selon une échelle du degré d'accord (de 0 à 3). Chaque degré d'accord attribué correspondait à une note quantitative. Les notes obtenues pour chacune des propositions ont été additionnées, et la somme, comprise entre 0 point et 15 points, a permis d'évaluer le niveau de préoccupation sociétale (Tableau 5/ Tableau 4).

Tableau 4. Liste des propositions soumises à la consultation des parties prenantes afin d'évaluer la préoccupation sociétale (questionnaire sociétal)

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	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° 5	Vous et votre organisme êtes intéressés par la mise en place d'une surveillance épidémiologique de cet effet sanitaire en France

Tableau 5. Estimation du niveau de préoccupation sociétale par les parties prenantes

Degré d'accord à attribuer par les participants pour chacune des 5 propositions				
Echelle du degré d'accord	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Points correspondants	0	1	2	3
Somme des points obtenus pour les 5 propositions				
Niveau de préoccupation sociétale correspondant	15	11-14	< 10	
	Forte	Modérée	Faible	

d) *Estimation finale du critère de priorisation n° 2*

Des points ont été attribués pour les trois aspects du critère de priorisation n° 2 (gravité, évolution du taux d'incidence et préoccupation sociétale française vis-à-vis de cet effet sanitaire) en vue d'obtenir un score permettant d'estimer le critère n° 2 dans sa globalité (Tableau 6).

Tableau 6. Évaluation finale du critère de priorisation n° 2 « intérêt épidémiologique et sociétal »

	Questionnaire scientifique							Questionnaire sociétal		
	a. Gravité			B. Evolution du taux d'incidence				C. Préoccupation sociétale ²		
Evaluation qualitative	Très grave	Grave	Peu grave	Augmentation	Stable	Diminution	Ne se prononce pas	Forte	Modérée	Faible
Points correspondants	3	2	1	3	2	1	0	3	2	1
Somme des points obtenus (a + b + c)										
Evaluation finale du critère de priorisation n° 2 « Intérêt épidémiologique et sociétal »	9 points			8 points				< 8 points		
	Fort			Modéré				Faible		

4.3 Combinaison des critères de priorisation

Lorsqu'un consensus a été obtenu pour les deux critères de priorisation d'un effet sanitaire, celui-ci a alors pu être classé par catégorie de priorité comme indiqué dans le Tableau 7.

Tableau 7. Classification de la priorité selon l'évaluation des deux critères de priorisation

Classification de l'effet sanitaire par catégorie de priorité		Critère de priorisation n° 1 : Poids des preuves			
		Fort	Modéré	Faible	Non documenté
Critère n° 2 : Intérêt de mise en place d'une surveillance épidémiologique et sociétal (gravité, évolution d'incidence, préoccupation sociétale)	Fort	Priorité forte	Priorité forte	Priorité faible	Non prioritaire
	Modéré	Priorité forte	Priorité modérée	Non prioritaire	Non prioritaire
	Faible	Priorité modérée	Priorité faible	Non prioritaire	Non prioritaire

5. Production des questionnaires

Les deux questionnaires ont été produits et mis en ligne sur la plateforme Limesurvey³, accessible sur ordinateur, smartphone et tablette. Limesurvey est un logiciel d'enquête statistique, de sondage, et de création de formulaires en ligne. Des développements informatiques ont été nécessaires pour adapter le logiciel au processus itératif de la méthode Delphi. Un exemple de la grille du questionnaire scientifique est disponibles en annexe I.

Une étude pilote préalable avait été réalisée en interne avec des agents de Santé publique France et des personnes extérieures reconnues pour leur expertise sur la thématique des PE. Cette étude pilote a permis de faire relire les questionnaires et de tester l'outil Delphi déployé sur Limesurvey.

Au-delà de l'évaluation des critères de priorisation, des questions ouvertes plus larges ont été intégrées dans les questionnaires afin que les participants nous fassent part de leurs connaissance/propositions qui seront utiles à la poursuite de l'étude :

- systèmes de surveillance,
- paramètres biologiques et biomarqueurs,
- autres commentaires à faire.

² Pour rappel, la préoccupation sociétale a constitué un volet à part entière interrogé uniquement par les parties prenantes

³ <https://www.limesurvey.org/fr/>

6. Sélection du panel de participants

Santé publique France avait identifié en amont un large panel d'acteurs (près de 500 personnes) en vue de les solliciter pour participer à cette étude. Ils ont été identifiés pour répondre à l'un ou à l'autre des questionnaires, mais ne pouvaient pas répondre aux deux questionnaires.

Un premier groupe a été formé avec des experts du domaine scientifique français et internationaux (épidémiologistes, toxicologues, cliniciens, etc.) dans le but de répondre au volet scientifique.

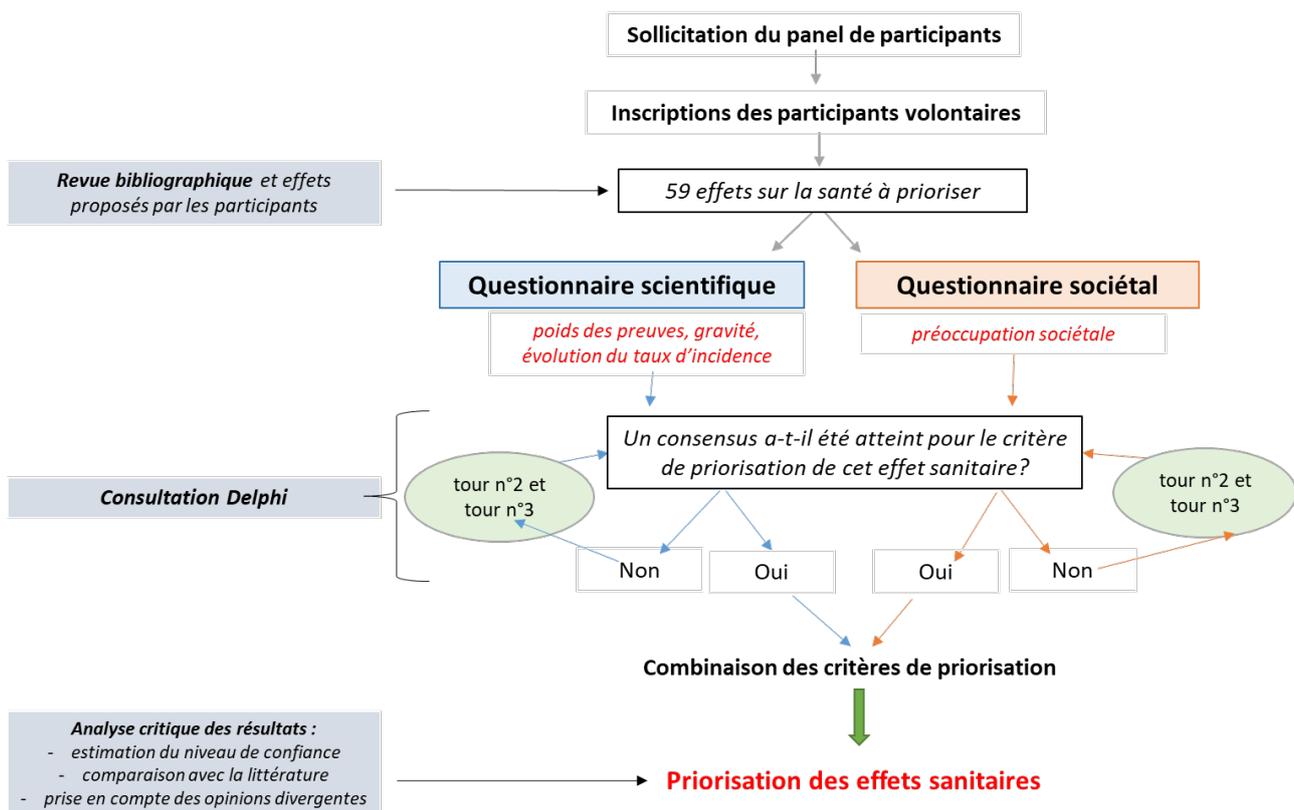
Un deuxième groupe a été formé avec des parties prenantes du champ (membres du conseil d'administration de Santé publique France, membres de la SNPE1 et SNPE2, etc.). Les experts du groupe scientifique et les administrations centrales et opérateurs de l'Etat ne pouvaient pas répondre au volet sociétal. Un représentant unique par institution/association a été sélectionné.

Le détail des critères de sélection des participants est présenté en annexe II pour le groupe sociétal et en annexe III pour le groupe scientifique.

7. Déroulement de la consultation

7.1 Schéma de la consultation

Figure 1. Schéma de la consultation PEPS'PE



7.2 Inscriptions, envoi des questionnaires et relances

Une première proposition d'inscription a été envoyée par mail à l'ensemble des participants identifiés (en français ou en anglais). Le mail d'inscription est disponible en français en annexe IV, et été accompagné du rapport méthodologique (23). Les personnes invitées (parties prenantes et experts scientifiques) ont eu la possibilité de transmettre l'invitation à une personne de leur institution pouvant les remplacer si jamais elles ne pouvaient pas, ou ne souhaitaient pas, répondre à cette consultation, à condition que la personne soit de la même institution/même équipe et sur le même sujet.

Les questionnaires ont ensuite été envoyés à l'ensemble des personnes inscrites. À chaque tour, les membres du panel ont reçu par courrier électronique un lien unique (sécurisé par un jeton) vers le questionnaire. La durée du tour était fixée à 3 semaines, et pour chacun des tours 2 semaines supplémentaires ont été accordées pour les participants retardataires. Des relances par mail ont été effectuées à plusieurs stades de la consultation : lors de l'invitation à l'inscription, mais également lors des différents tours. 3 relances ont été faites pour chaque tour du questionnaire par participant au maximum.

7.3 Déroulement des trois tours de questionnaires

Les deux questionnaires démarraient avec une présentation des objectifs de la consultation ainsi que la méthode Delphi, et donnaient des indications pratiques sur le remplissage et l'enregistrement du questionnaire. Lors du 1^{er} tour les participants ont été invités à renseigner leur profil afin de valider plusieurs informations (nom de famille, adresse mail, institution, etc.).

Les 11 catégories d'effets sanitaires disponibles pour la consultation ont été présentées aux participants, afin qu'ils sélectionnent celle(s) sur laquelle/lesquelles ils souhaitaient être interrogées (cf. Tableau 1) du fait de leurs connaissances (totales ou partielles), issues de leur expertise, de leur expérience professionnelle ou de leurs connaissances personnelles. Les participants n'ont eu accès qu'aux questions concernant les catégories d'effets sanitaires préalablement sélectionnées.

Lors du 1^{er} tour, les experts ont également été interrogés sur leur connaissance d'un effet sanitaire suspecté d'être en lien avec les PE qui n'aurait pas été mentionné dans le questionnaire. Les propositions pertinentes ont été ajoutées au 2^e tour afin de pouvoir entrer dans le processus de priorisation. Pour cela, les effets sanitaires proposés devaient répondre aux critères fixés suivants :

1. ne pas être déjà inclus dans une autre des 11 catégories d'effets sanitaires ;
2. ne pas être un mécanisme d'action, un indicateur de mesure d'un état de santé, un paramètre biologique ou un biomarqueur (ex : distance ano-génitale qui est un biomarqueur d'effet) ;
3. être mentionné par un ou plusieurs participants et/ou être mentionné par un participant dont l'expertise est reconnue sur cette thématique ;
4. ou avoir un lien suspecté avec les PE dans la littérature, c'est-à-dire une plausibilité biologique ou des études sur le sujet.

Lors du 2^e et 3^e tours, les participants ont eu accès aux réponses anonymisées de l'ensemble des autres participants sous forme de pourcentage, accompagné d'un rappel de leur réponse au tour précédent.

Une question a également été ajoutée afin de leur laisser la possibilité de justifier leur réponse, en leur indiquant que cette justification était importante si leur réponse était divergente de la réponse majoritaire. Ils ont également pu joindre des documents afin d'appuyer leur réponse.

8. Analyse des réponses

8.1 Analyses quantitatives

Les catégories qui n'ont eu qu'un seul répondant au premier tour ont été exclues de la suite de la consultation.

Des statistiques descriptives ont été réalisées afin de décrire la distribution des réponses : pourcentage, moyenne, médiane, classe médiane, écart-type, quartiles et centile 95.

Les réponses étant des catégories qualitatives, elles ont été codées par une valeur quantitative afin de pouvoir réaliser les statistiques descriptives (ex : « 0 » pour gravité « peu grave » / « 1 » pour gravité « grave » / « 2 » pour gravité « très grave »). La valeur en elle-même n'a pas de sens scientifique, mais a permis de comparer les ordres de grandeur des écarts-types des réponses entre les effets sanitaires.

La médiane, en tant que mesure de la tendance centrale, représente l'opinion collective du panel. L'écart-type, en tant que mesure de la dispersion, représente le degré de désaccord au sein du panel (29). Les questions pour lesquelles un consensus a été obtenu avec un écart-type supérieur à la valeur du 95^e centile⁴ de la distribution ont été considérées comme des questions ayant fait l'objet de divergences d'opinions.

8.2 Analyses qualitatives

e) Questions ouvertes

Plusieurs questions ouvertes ont été posées aux participants (cf. paragraphe 5). Ces réponses ont été collectées et triées selon leur pertinence, et ont servi de base de données pour l'évaluation de la faisabilité de surveillance qui fera suite aux résultats de ce rapport.

f) Justifications des réponses

Les participants avaient la possibilité de justifier leurs réponses à chacun des tours, à la fois avec du texte (questionnaire scientifique et sociétal) et également en transmettant des documents (une case était disponible à cet effet pour envoyer plusieurs formats de documents) : littérature, programme de colloques, etc. (uniquement dans le cas du questionnaire scientifique). Ces éléments ont été analysés afin de retenir les réponses et les documents pertinents (ex : les justifications générales du type « littérature scientifique » n'ont pas été retenues).

g) Analyse des réponses divergentes

À partir du 2^e tour, les participants avaient la possibilité de justifier le maintien ou changement de leurs réponses initiales suite à la visualisation des réponses du groupe. Une analyse des réponses divergentes a été réalisée afin de révéler les différentes controverses et d'interpréter la dispersion des opinions. Pour cela, les réponses divergentes des consensus obtenus au niveau du tour n° 2 et du tour n° 3 ont été collectées et une analyse qualitative simple a été effectuée afin d'identifier les messages importants.

⁴ Valeur telle que 95 % des valeurs mesurées sont en dessous et 5 % sont au-dessus.

8.3 Analyses du niveau de confiance des réponses

Une analyse sur le niveau de confiance des réponses a été réalisée pour chaque effet sanitaire, afin d'estimer la robustesse des réponses ayant fait l'objet de consensus. Pour ce faire, les critères suivants ont été pris en compte :

- a) le niveau de consensus obtenu (fort, modéré, faible) à la fin de la consultation pour les différentes questions des deux questionnaires (gravité, incidence, poids des preuves, préoccupation sociétale) ;
- b) le nombre de répondants au début de la consultation pour les deux questionnaires avant le début des premiers consensus ;
- c) le nombre de justifications pertinentes disponibles au niveau du tour n° 1 (sauf pour les effets ajoutés au tour n° 2, la justification a été analysée au niveau du tour n° 2) :
 - nombre de réponses justifiées à l'écrit (questionnaire scientifique et sociétal),
 - nombre de publications scientifiques originales citées et/ou envoyées en pièce jointe du questionnaire (uniquement questionnaire scientifique).

Les scores attribués à chacun des critères de confiance et compris entre 0 et 2 sont présentés dans le Tableau 8. Le niveau de confiance est obtenu en sommant les scores des trois critères pour les quatre questions. Cette échelle relative permet d'intégrer le nombre de réponse, les niveaux de justification et de consensus pour comparer la robustesse des résultats obtenus des différents effets sanitaires considérés.

Tableau 8. Niveau de confiance estimé par effet sanitaire selon trois critères : niveau de consensus, nombre de réponses, nombre de justifications

Pour les 4 questions*	a. Niveau de consensus obtenus			B. Nombre de participants ayant répondu			C. Nombre de participants ayant justifié leur réponse		
	≥80 %	80 %-70 %	< 70 %	> 15	10-15	< 10	> 9	6-9	< 6
Echelle	2	1	0	2	1	0	2	1	0
Scores correspondants attribués	2	1	0	2	1	0	2	1	0
Somme des scores obtenus (a + b + c) (min = 0 et max = 24)									
Niveau de confiance par effet sanitaire	> 16			11-16			< 11		
	Fort			Modéré			Faible		

* 4 questions permettant d'évaluer les 2 critères d'évaluation (poids des preuves et préoccupation sociétale)

RÉSULTATS

1. Calendrier

Les invitations pour s'inscrire à la consultation ont été envoyées début octobre 2021. La consultation a duré du 29/11/2021 jusqu'au 02/07/2022.

Chaque tour a duré environ 5 semaines :

- 1^{er} tour : du 29/11/2021 au 03/01/2022
- 2^e tour : du 14/02/2022 au 21/03/2022
- 3^e tour : du 30/05/2022 au 01/07/2022

2. Participants à la consultation

2.1 Nombre d'inscriptions

91 inscriptions ont été recensées pour le volet scientifique et 35 inscriptions pour le volet sociétal, soit 126 au total (Tableau 9).

Tableau 9. Nombre d'inscriptions à la consultation

Experts inscrits au volet scientifique	91
<i>Français</i>	<i>51</i>
<i>Internationaux</i>	<i>40</i>
Parties prenantes françaises inscrites au volet sociétal	35
Total des inscriptions	126

2.2 Participation au cours de la consultation

L'état de complétude du 1^{er} tour des deux questionnaires est présenté dans le Tableau 10. Tous les participants qui s'étaient inscrits à la consultation n'ont pas répondu aux questionnaires. 52 inscrits du groupe scientifique ont répondu au 1^{er} tour soit un taux de participation de 57 %, et 35 inscrits du groupe sociétal, soit un taux de participation de 51 %. 24 % des inscrits du groupe scientifique ne se sont jamais connectés au questionnaire, et 20 % pour le groupe sociétal. 3 participants du groupe scientifique se sont désistés (expertise jugée non suffisante, congé maternité) et 7 participants du groupe sociétal (expertise jugée non suffisante).

Tableau 10. Bilan de la complétude du 1^{er} tour des deux questionnaires

	Nombre de participants initialement inscrits	Nombre de participants qui ont terminé le questionnaire	Nombre de participants qui ont commencé le questionnaire sans le terminer	Nombre de participants jamais connectés	Nombre d'abandons
Groupe scientifique	91	52	5	31	3
Groupe sociétal	35	18	2	8	7

L'état de complétude des 2 tours suivants des questionnaires sont présentés dans le Tableau 11. Pour le groupe scientifique, 39 participants sur les 52 ont répondu au 2^e tour, soit 25 % de perte, et

34 participants au répondu au 3^e tour, soit 13 % de perte par rapport au 2^e tour. Au final, il y a eu 65 % de taux de participation entre le 1^{er} et le dernier tour.

Pour le groupe sociétal, 12 participants sur les 18 ont répondu au 2^e tour, soit 33 % de perte, et 9 participants ont répondu au 3^e tour, soit 25 % de perte par rapport au 2^e tour. Au final, il y a eu 50 % de taux de participation entre le 1^{er} et le dernier tour.

Tableau 11. Nombre de questionnaires complétés au fil des 3 tours des questionnaires 1 et 2

	Nombre de répondants au tour 1	Nombre de répondants au tour 2 (% de perte par rapport au tour précédent)	Nombre de répondants au tour 3 (% de perte par rapport au tour précédent)
Groupe scientifique	52	39 (25 % de perte)	34 (13 % de perte)
Groupe sociétal	18	12 (33 % de perte)	9 (25 % de perte)

2.3 Types d'acteurs représentés

La répartition des types de parties prenantes représentées dans le groupe sociétal au début de la consultation est présentée dans la Figure 2, et dans la Figure 3 pour les types d'acteurs du groupe scientifique.

Figure 2. Répartition du groupe sociétal par types d'acteurs

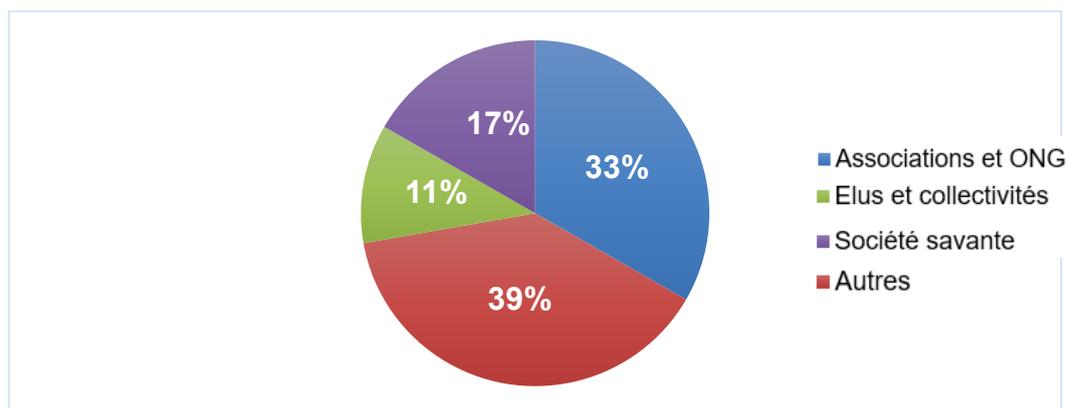
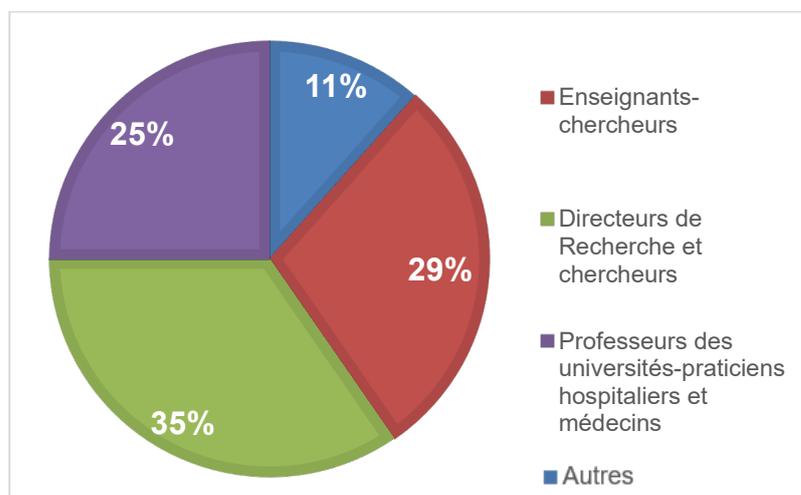


Figure 3. Répartition du groupe scientifique par type d'acteurs



2.4 Nombre de participants par catégories d'effets sanitaires

La sélection des catégories par les participants est présentée dans le Tableau 12.

Tableau 12. Nombre de participants par catégorie

	Tour 1				Tour 2		Tour 3	
	Groupe scientifique		Groupe sociétal		Groupe scientifique	Groupe sociétal	Groupe scientifique	Groupe sociétal
Altération de la santé reproductive chez la femme (Cat1)	18	35 %	10	56 %	14	5	12	4
Altération de la santé reproductive chez l'homme (Cat2)	21	40 %	7	39 %	17	4	15	3
Altération de la santé reproductive sans distinction de sexe (Cat3)	18	35 %	11	61 %	15	7	14	5
Troubles thyroïdiens (Cat4)	10	19 %	12	67 %	7	10	5	7
Troubles du neuro-développement de l'enfant (Cat5)	15	29 %	12	67 %	13	8	12	6
Cancers hormono-dépendants (Cat6)	13	25 %	9	50 %	10	7	8	6
Troubles surrénaliens (Cat7)	1	2 %	4	22 %		3		2
Troubles osseux (Cat8)	1	2 %	4	22 %		2		2
Troubles métaboliques (Cat9)	24	46 %	12	67 %	16	8	14	6
Troubles des fonctions immunitaires (Cat10)	4	8 %	7	39 %	3	4	3	4
Troubles cutanés et oculaires (Cat11)	1	2 %	3	17 %		2		2

Les catégories des troubles surrénaliens, des troubles osseux et des troubles cutanés et oculaires ont été sélectionnés par un seul expert du groupe scientifique, et ont donc été exclues du tour 2 du questionnaire scientifique.

2.5 Nouveaux effets sanitaires retenus à ajouter au tour n° 2

Selon les critères énoncés dans la méthodologie, 7 effets sanitaires proposés au tour 1 par les participants ont été retenus afin d'entrer dans le processus de priorisation (Tableau 13). Ils ont été intégré à la consultation lors du tour n° 2.

Tableau 13. Effets sanitaires proposés par les participants et retenus pour le 2^e tour

Altération de la santé reproductive chez l'homme	Altération de la santé reproductive sans distinction de sexe	Troubles du neuro-développement : effets cognitifs et comportementaux	Cancers	Troubles métaboliques
1. Dysfonction érectile 2. Hyperplasie prostatique bénigne (HPB)	3. Variation intersexe ⁵	4. Maladies neurodégénératives chez l'adulte : Alzheimer et Parkinson	5. Cancer du colon 6. Cancer du poumon	7. Stéatose hépatique non alcoolique

⁵ Terme pour identifier les personnes nées avec des caractères sexuels (génitaux, gonadiques ou chromosomiques) qui ne correspondent pas aux définitions binaires types des corps masculins ou féminins. Il existe plusieurs types de variations possibles.

3. Résultats de la priorisation

43 effets sanitaires ont pu être évalués lors de la consultation sur les 59 effets proposés. Les 16 effets qui n'ont pas pu être priorisés par manque de participants ou par absence de consensus sont présentés dans le Tableau 14

Tableau 14. Effets sanitaires qui n'ont pas pu être évalués lors de la consultation

Troubles surrénaliens	Troubles osseux	Troubles cutanés et oculaires	Altération de la santé reproductive chez l'homme	Troubles du système immunitaire
1. Maladie de Cushing 2. Maladie d'Addison	3. Fractures osseuses 4. Ostéoporose 5. Altération du développement du squelette 6. Troubles dentaires	7. Chloracné 8. Troubles de la pigmentation de la peau 9. Dermate atopique 10. Cancer de la peau 11. Vieillissement accéléré de la peau 12. Altération de la surface oculaire 13. Altération de la rétine	14. Dysfonction érectile 15. Hyperplasie prostatique bénigne (HPB)	16. Allergies

Les résultats de la priorisation à l'issue de la consultation sont présentés dans le Tableau 15 avec le niveau de confiance associé. L'évaluation détaillée des deux critères de priorisation est présentée en annexe V, et le détail des réponses obtenues pour les deux questionnaires est présenté en annexe VI et VII avec les statistiques descriptives réalisées.

Tableau 15. Priorisation de 43 effets sanitaires en lien avec les perturbateurs endocriniens à l'issue de la consultation

Entre parenthèses est indiqué le niveau de confiance pour chaque catégorie

Catégorie de priorité (et niveau de confiance associé)		Critère de priorisation n° 1 : Poids des preuves			
		Fort	Modéré	Faible	Non documenté
Critère n° 2 : Intérêt de mise en place d'une surveillance (Gravité, taux d'incidence et préoccupation sociétale)	Fort	Priorité forte - Cancer du sein (<i>élevé</i>) - Cancer de la prostate (<i>élevé</i>)	Priorité forte - Endométriose (<i>élevé</i>) - Maladies cardiovasculaires (<i>élevé</i>) - Cancer de l'endomètre (<i>modéré</i>) - Cancer des ovaires (<i>modéré</i>) - Lymphomes et leucémies chez l'enfant (<i>modéré</i>)	Priorité faible - Trouble du spectre de l'autisme (TSA) (<i>élevé</i>) - Maladies neurodégénératives chez l'adulte : Alzheimer et Parkinson (<i>modéré</i>) - Cancer de la thyroïde* (<i>modéré</i>)	Non prioritaires - Cancer du côlon (<i>élevé</i>) - Cancer du poumon (<i>élevé</i>) - Troubles hématopoïétiques et malignités (<i>faible</i>)
	Modéré	Priorité forte - Altération de la qualité du sperme (<i>élevé</i>) - Puberté précoce (<i>élevé</i>) - Infertilité (<i>élevé</i>) - Surpoids et obésité (<i>élevé</i>) - Cryptorchidies (<i>modéré</i>) - Diminution de la fécondité (<i>modéré</i>)	Priorité modérée - Cancer du testicule (<i>élevé</i>) - Troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (<i>élevé</i>) - Diabète de type 2 (<i>élevé</i>) - Syndrome métabolique (<i>élevé</i>) - Troubles du comportement (<i>modéré</i>) - Asthme (<i>modéré</i>) - Déficit intellectuel -Diminution des points de quotient intellectuel (QI) (<i>faible</i>)	Non prioritaires - Diabète de type 1 (<i>élevé</i>) - Hyperthyroïdie (<i>modéré</i>)	Non prioritaires - Paralysie cérébrale (<i>modéré</i>)
	Faible	Priorité modérée - Hypospadias (<i>modéré</i>)	Priorité faible - Issues défavorables de grossesse (<i>élevé</i>) - Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (<i>modéré</i>) - Cycle menstruel irrégulier (<i>modéré</i>) - Altération du sexe ratio à la naissance (<i>modéré</i>) - Hypothyroïdie et hyperthyroïdie subclinique (<i>modéré</i>) - Stéatose hépatique non alcoolique (<i>modéré</i>) - Insuffisance ovarienne précoce (IOP) (<i>faible</i>)	Non prioritaires - Diabète gestationnel (<i>modéré</i>) - Age avancé de la ménopause (<i>faible</i>)	Non prioritaires - Hypothyroïdie (<i>élevé</i>) - Variation intersexe (<i>élevé</i>) - Fibrome utérin (<i>modéré</i>) - Maladie thyroïdienne auto-immune (<i>faible</i>)

* Cet effet sanitaire a fait l'objet d'une forte divergence d'opinion concernant le niveau de poids des preuves (« fort » VS « non documenté ») et le résultat de la priorisation ne reflète pas l'ensemble des avis du panel de participants.

13 effets sanitaires ont été classés en **priorité forte** pour la surveillance en lien avec les PE : cancer du sein, cancer de la prostate, endométriose, cryptorchidies, puberté précoce, altération de la qualité du sperme, cancers des ovaires, cancer de l'endomètre, diminution de la fécondité, infertilité, surpoids et obésité, maladies cardiovasculaires, et lymphome et leucémie chez l'enfant. Parmi eux, 8 effets (62 %) ont obtenu des réponses avec un niveau de confiance élevé (cancer du sein, cancer de la prostate, endométriose, maladies cardiovasculaires, altération qualité du sperme, puberté précoce, infertilité et surpoids et obésité), et 6 effets (43 %) avec un niveau de confiance modéré. Aucune réponse dans cette catégorie n'a obtenu un consensus avec un faible niveau de confiance.

8 effets sanitaires ont été classés en **priorité modérée** : le cancer du testicule, l'hypospadias, des troubles du neuro-développement chez l'enfant (troubles du comportement, déficit intellectuel, TDAH), des troubles métaboliques (diabète de type 2 et syndrome métabolique) et l'asthme. Parmi ces 8 effets, 4 effets (57 %) ont obtenu un niveau de confiance élevé (cryptorchidies, TDAH, DT2 et syndrome métabolique), 2 effets (28 %) avec un niveau de confiance modéré (troubles du comportement et asthme), et 1 (14 %) avec un faible niveau de confiance (déficit intellectuel).

10 effets sanitaires ont été classés en **priorité faible** : des effets de santé reproductive (IOP, SOPK, cycle menstruel irrégulier, altération du sexe ratio, issues défavorables de grossesse), l'hyperthyroïdie et hypothyroïdie subclinique, la stéatose hépatique non alcoolique, le TSA, les maladies neurodégénératives chez l'adulte, et le cancer de la thyroïde. Parmi eux, 2 effets (18 %) ont obtenu un fort niveau de confiance (TSA, issues défavorables de grossesse), 10 effets (90 %) avec un niveau de confiance modéré, et 1 effet (0,1 %) avec un niveau de confiance faible (IOP).

12 effets sanitaires ont été classés en **non prioritaires** : des cancers (cancers du côlon, cancer du poumon), le diabète de type 1 (DT1), des troubles du système immunitaire (troubles hématopoïétiques et malignités, maladie thyroïdienne auto-immune), des troubles de la santé reproductive (âge avancé de la ménopause, diabète gestationnel, fibrome utérin, variation intersexe), l'hyperthyroïdie et hypothyroïdie, et la paralysie cérébrale. 5 effets (42 %) ont obtenu un niveau de confiance élevé (cancer du côlon, cancer du poumon, DT1, hypothyroïdie, variation intersexe), 4 effets (33 %) avec un niveau de confiance modéré, et 3 (25 %) avec un niveau de confiance faible (troubles hématopoïétiques et malignités, âge avancé de la ménopause, maladie thyroïdienne auto-immune).

Les 16 effets qui n'ont pas pu être priorisés par manque de participants ou par absence de consensus sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16. Effets sanitaires qui n'ont pas pu être évalués lors de la consultation

Troubles surrénaliens	Troubles osseux	Troubles cutanés et oculaires	Altération de la santé reproductive chez l'homme	Troubles du système immunitaire
17. Maladie de Cushing 18. Maladie d'Addison	19. Fractures osseuses 20. Ostéoporose 21. Altération du développement du squelette 22. Troubles dentaires	23. Chloracné 24. Troubles de la pigmentation de la peau 25. Dermate atopique 26. Cancer de la peau 27. Vieillessement accéléré de la peau 28. Altération de la surface oculaire 29. Altération de la rétine	30. Dysfonction érectile 31. Hyperplasie prostatique bénigne (HPB)	32. Allergies

4. Taux de consensus

Les taux de consensus obtenus à l'issue du 3^e tour de la consultation (c'est-à-dire le pourcentage de réponses identiques sur une question) sont présentés en annexe VIII.

Concernant le volet scientifique, 8 catégories d'effets sanitaires ont pu faire l'objet de la priorisation contenant 43 effets sanitaires ; pour rappel, 3 catégories ont été exclues par manque de participants au 1^{er} tour. Trois aspects étaient interrogés (poids des preuves, gravité et taux d'incidence), soit 138 possibilités de réponses. 73 % des questions ont fait l'objet d'un consensus fort, 16 % d'un consensus modéré, et 11 % d'un consensus faible à l'issue du 3^e tour. Parmi les 11 % avec un consensus faible (c'est-à-dire entre 50 % et 70 % de réponses identiques), deux effets sanitaires ont fait l'objet de questions qui ont été partagées à égalité à 50 % / 50 % par les participants : Hyperplasie prostatique bénigne et cancer de la thyroïde. Pour ces deux questions, et comme pour l'ensemble des questions ayant fait l'objet d'un consensus faible selon la méthodologie définie, c'est la réponse médiane qui a été sélectionnée. Pour cancer de la thyroïde, ce choix protecteur a eu pour effet de classer le poids des preuves en « faible » (50 % de participants avaient sélectionné « fort » et 50 % avaient sélectionné « non documenté ») ce qui a eu un impact important sur sa priorisation. Deux effets sanitaires n'ont pas obtenu de consensus à l'une des questions posées et n'ont pas pu être priorisés : allergie (pas de consensus sur la question du poids des preuves) et HPB (pas de consensus sur l'évolution du taux d'incidence).

Pour le volet sociétal, les 11 catégories ont pu être soumises à la priorisation jusqu'à la fin des 3 tours. 5 questions étaient posées à propos des 59 effets sanitaires, soit 295 possibilités de réponses. 63 % des questions ont fait l'objet d'un consensus fort, 15 % d'un consensus modéré, et 32 % d'un consensus faible à l'issue du 3^e tour. 1 effet sanitaire n'a pas obtenu de consensus et n'a pas pu être priorisé (dysfonction érectile).

5. Justifications des réponses

Ce sont globalement les experts du volet scientifique qui ont le plus et mieux justifié leurs réponses. Pour chaque effet sanitaire, le nombre de participants (volet sociétal et scientifique) ayant justifié leur réponse et le nombre de documents envoyés pour justification (volet scientifique uniquement) est disponible en annexe IX. Sur les 43 effets qui ont été priorisés, 6 effets (13 %) n'ont reçu aucune justification de la part des participants pour l'ensemble des réponses durant toute la consultation (les troubles du système immunitaires avec les lymphomes et leucémies chez l'enfant, allergies, asthme, troubles hématopoïétiques et malignités, maladie thyroïdienne auto-immune, et la paralysie cérébrale). Parmi les effets sanitaires qui ont fait l'objet du plus grand nombre de justifications sont ressortis les maladies cardiovasculaires, la puberté précoce, le surpoids et obésité, le diabète de type 1 et 2 ou encore les issues défavorables de la grossesse.

6. Analyse des divergences d'opinions

Malgré l'obtention d'un consensus, plusieurs opinions divergentes ont été soulevées et justifiées dans cette consultation. Les divergences d'opinion ont pu être identifiées d'une part par l'analyse de la dispersion des réponses grâce au calcul de l'écart type (annexe X), et d'autre part par l'analyse qualitative des justifications des participants (annexe XI).

La question du poids des preuves a soulevé le plus de désaccord entre les experts et présente une grande dispersion des réponses (cf. annexe X). Elle a également fait l'objet de plusieurs avis divergents (annexe XI). Certains experts ont en effet indiqué que le poids des preuves pouvait être variable selon la définition de la pathologie (notamment pour cryptorchidies et hypospadias), ou selon le design de l'étude, rendant difficile l'interprétation des résultats. Plusieurs experts ont justifié

leur position divergente en fournissant des études récentes montrant un lien entre PE et l'effet sanitaire en question (alors que le poids des preuves avait été jugé comme non documenté ou faible par le consensus de groupe), comme c'est le cas pour dysfonction érectile (30), ou en argumentant sur le mécanisme d'action connu pour hyperthyroïdie notamment (31). Le plus grand écart-type concerne le cancer de la thyroïde (4 experts ont estimé que le poids des preuves était « fort », et 4 experts ont estimé qu'il était « non documenté »), suivi de la même question sur les maladies thyroïdiennes auto-immune (1 expert a estimé que le poids des preuves était « fort », et 2 experts ont estimé qu'il était « non documenté »). Pour cancer de la thyroïde, les experts qui ont indiqué que le poids des preuves était « fort » ont argumenté en mentionnant qu'il y avait beaucoup d'études sur le sujet et ont transmis de la littérature sur le sujet, notamment une revue systématique de la littérature de 2020 montrant des liens entre des organochlorés et certains PCB et le risque de cancer de la thyroïde (32). Les experts qui ont indiqué qu'il était « non documenté » n'ont pas argumenté leur position. Pour les maladies thyroïdiennes auto-immunes, aucune argumentation n'a été faite. Le poids des preuves des troubles du système immunitaire a également fait l'objet d'un fort désaccord, mais aucune opinion divergente n'a été expliquée ni justifiée. Pour ces deux pathologies, ceci peut s'expliquer d'une part par le faible nombre d'experts qui ont répondu sur ce sujet, et d'autre part par le peu d'études disponibles aujourd'hui.

Toujours dans le volet scientifique, plusieurs participants ont émis des avis divergents concernant la question de l'évolution d'incidence de l'effet sanitaire. Certains participants ont en effet indiqué qu'il était difficile de distinguer l'augmentation du nombre de cas réels par rapport à l'augmentation liée à un meilleur diagnostic (soulevée notamment pour TDAH, TSA et endométriose). D'autres avis ont indiqué que l'augmentation d'incidence était selon eux plutôt liée à l'augmentation de l'âge de la population (hypothèse soulevée pour maladies neurodégénératives chez l'adulte, cancer de la prostate, cancer du testicule, SOPK).

Pour le volet sociétal, la proposition « La population française est préoccupée par la survenue de cet effet sanitaire en population générale » a soulevé le plus de désaccord entre les parties prenantes, suivi de la proposition « Les actions d'information relatives à cet effet sanitaire devraient être plus importantes ». La question de la préoccupation de la population française à propos des hypospadias notamment présente un grand écart-type (2 participants ont estimé que la population française était très préoccupée par cet effet, et 1 participant a estimé que pas du tout), suivi de la question concernant la préoccupation de la population française et les actions d'informations à propos des maladies neurodégénératives chez l'adulte (pour les deux questions 6 participants ont estimé que la population française était très préoccupée par cet effet et que les actions d'informations devraient être plus importantes, et un participant a estimé qu'il n'était pas du tout d'accord avec le groupe).

DISCUSSION

Cette étude a permis d'obtenir les principaux résultats suivants :

- 21 effets sanitaires identifiés comme prioritaires (priorité forte ou modérée) pour la surveillance dans le contexte d'une exposition aux PE,
- 10 effets sanitaires identifiés avec une priorité faible pour la surveillance,
- 12 effets sanitaires évalués comme non prioritaires aujourd'hui pour une surveillance en lien avec les PE,
- effets sanitaires soulevant des problématiques :
 - le cancer de la thyroïde a fait l'objet d'une forte divergence d'opinion argumentée de la part des experts à propos du poids des preuves concernant son lien avec l'exposition aux PE (poids des preuves « fort » VS « non documenté »),
 - le déficit intellectuel qui a été classé en priorité modéré mais avec un faible niveau de confiance,
 - le fibrome utérin classé en non prioritaire, ce qui est contradictoire avec les résultats des travaux de Hurgent et de la littérature.
- une collecte importante d'information concernant les biomarqueurs d'effets et sur les besoins de systèmes de surveillance qui seront utiles pour l'étape d'évaluation de la faisabilité.

1. Déroulement de la consultation

Il n'existe pas de critères standard utilisés pour la définition et le nombre des membres du panel de participants dans la méthode Delphi (27). La taille optimale d'un échantillon pour un exercice Delphi n'est pas bien définie ; cependant, il est souvent admis que 12 à 18 participants devraient être inclus dans chaque groupe (33). Dans notre étude, le groupe scientifique était composé de 52 répondants au 1^{er} tour, et de 34 au dernier tour, soit un taux de participation de 65 %. Le groupe sociétal était composé de 18 répondants au 1^{er} tour, et de 9 au dernier tour, soit un taux de participation de 50 %. Les taux de participation de cette étude sont concordants avec la littérature, voire meilleurs (34). La taille initiale de nos groupes est donc satisfaisante, mais le groupe sociétal manquait de participants à partir du 3^e tour, et les effectifs par catégorie étaient relativement faibles pour certaines des catégories (tableau 12).

Un grand nombre d'experts scientifiques internationaux ont été invités à répondre au questionnaire scientifique (près de 400 experts) selon des critères définis en amont (annexe III). L'homogénéité des participants de ce volet scientifique, en termes d'institutions et de domaines d'expertise (Tableau 11 et figures 2 et 3), est satisfaisante dans cette étude, excepté pour les domaines suivants qui n'ont comptabilisé qu'un seul participant : troubles surrénaliens, troubles osseux et troubles cutanées et oculaires. Ceci reflète le manque de données scientifiques concernant le lien suspecté entre ces pathologies et l'exposition aux PE. Pour le questionnaire sociétal, le nombre d'invitations était plus restreint dès le départ car il s'adressait aux parties prenantes du champ des PE françaises uniquement. L'homogénéité a été respectée en ne sélectionnant qu'un seul représentant par partie prenante.

La majeure partie des questions ont obtenu un consensus à l'issue de la consultation, et seulement 3 questions n'ont pas atteint de consensus. Les taux de consensus forts (≥ 80 % de réponses identiques) sont de 73 % pour le questionnaire scientifique, et de 63 % pour le questionnaire sociétal. Ces résultats montrent que la méthode Delphi a été efficace dans son objectif d'identifier des consensus sur des questions complexes. Le questionnaire scientifique a obtenu un taux de

consensus fort plus élevé que le questionnaire sociétal. Ceci peut notamment s'expliquer par le plus faible nombre de répondants dans le deuxième questionnaire.

2. Résultats de la priorisation

L'objectif de la consultation était d'obtenir une classification des effets sanitaires en 4 catégories de priorité, de la plus forte à la moins forte, comme outil d'aide à la décision pour identifier les événements de santé à intégrer dans la stratégie de surveillance de l'agence en lien avec les PE.

21 effets sanitaires ont été identifiés comme prioritaires à surveiller pour leurs liens avec les PE : 13 effets sanitaires avec une priorité forte et 8 effets sanitaires avec une priorité modérée. Parmi eux, plusieurs effets de santé reproductive avaient déjà été priorisés en 2015 par Hurgent (Le Moal et al, 2015), dont certains sont déjà surveillés aujourd'hui par Santé publique France pour leur lien avec les PE (endométriose, cryptorchidies, puberté précoce, altération de la qualité du sperme, cancer du testicule, hypospadias) (8). D'autres effets sanitaires évalués avec une priorité forte ou modérée, font déjà l'objet d'une surveillance au sein de l'agence mais pas dans le cadre de la surveillance en lien avec les PE : des cancers (cancer des ovaires et de l'endomètre), des troubles métaboliques (surpoids et obésité, DT2), les maladies cardiovasculaires, l'asthme et des troubles du neuro-développement et du neuro-comportement chez l'enfant (troubles du comportement, TDAH).

22 effets sanitaires ont été classés en priorité faible ou non prioritaires et 16 effets n'ont pas pu être priorisés à l'issue de la consultation, soit par manque de participants (troubles cutanés et oculaires, les troubles surrénaliens, les troubles osseux), soit par absence de consensus (dysfonction érectile, HPB, allergies).

Ces résultats indiquent donc la nécessité de faire évoluer le périmètre de la surveillance au-delà de la santé reproductive, en intégrant de nouvelles pathologies lorsque les données de surveillance sont disponibles.

3. Analyse du niveau de confiance des réponses

Pour la majorité des effets à « priorité forte », le niveau de confiance associé était élevé (62 %) ou modéré (38 %), et aucun effet n'a été estimé avec un faible niveau de confiance. Idem pour les effets à « priorité modérée », avec 50 % de niveau de confiance élevé et 38 % de niveau de confiance modéré. Ces analyses consolident les résultats de la consultation et valident la liste des 13 effets à priorité forte et des 7 effets à priorité modérée.

Il est important de souligner cependant que le « déficit intellectuel » classé en « priorité modérée » a été associé à un faible niveau de confiance. En regardant le détail de l'évaluation des critères de confiance, il ressort que le faible niveau de confiance était en grande partie lié au fait qu'il y a eu un faible niveau de consensus de la part des parties prenantes sur le niveau de préoccupation sociétale.

Pour les effets « non prioritaires » qui sont associés à un faible niveau de confiance (âge avancé de la ménopause, troubles hématopoïétiques et malignités, maladie thyroïdienne auto-immune, dysfonction érectile, hyperplasie prostatique bénigne), il est difficile de dire s'ils sont effectivement non prioritaires considérant les critères de priorisation définis, ou si la consultation n'a en fait pas permis de les classer.

4. Divergences d'opinion

Plusieurs opinions divergentes du consensus ont été identifiées, qui apportent des informations précieuses pour éclairer les résultats obtenus et l'action.

Dans le volet scientifique la question du poids des preuves a soulevé le plus de dispersion d'opinions, résultat qui reflète les données lacunaires et contradictoires dans la littérature, même si au final le processus Delphi a permis d'atteindre un consensus de groupe (excepté pour les allergies dont l'évaluation du poids des preuves n'a pas atteint de consensus). Une forte divergence d'opinion est notamment à souligner concernant le poids des preuves du cancer de la thyroïde qui a fait l'objet de deux opinions totalement opposées (« fort » vs « non documenté ») et a été très débattu par les experts qui ont justifié leurs positions avec littérature scientifique à l'appui. De plus, cet effet sanitaire avait fait l'objet d'un consensus faible (entre 50 et 70 % de réponses identiques), et dans ce cas de figure, c'était la réponse médiane qui avait été retenue (réponse médiane : poids des preuves « faible »). Il est donc important de souligner que le choix arbitraire de la réponse médiane réalisé dans ce cas n'est pas le reflet de l'avis de tous les experts et a eu un fort impact sur la priorisation de cet effet. Pour cette raison, cet effet sanitaire sera pris en compte lors de l'évaluation de la faisabilité en tenant compte qu'il semble pertinent à intégrer dans la suite des travaux et que sa priorisation en niveau « faible » n'est pas partagée par l'ensemble du panel.

Le volet sociétal a obtenu la plus grande dispersion de réponses et donc le plus d'avis divergents des consensus obtenus. L'hypospadias et les maladies neurodégénératives chez l'adulte ont notamment entraîné des réponses divergentes. Cependant, très peu de participants du volet sociétal ont justifié leurs réponses divergentes, ce qui donne peu d'informations pour interpréter ces divergences d'opinion.

Il est également intéressant de voir que pour certains effets sanitaires, les deux critères de priorisation ont été évalués de manière totalement opposée par les participants du volet scientifique et ceux du volet sociétal. Pour l'effet sanitaire hypospadias, le poids des preuves a par exemple été évalué comme fort, mais l'intérêt de surveillance épidémiologique et l'intérêt de la part des parties prenantes a quant à lui été estimé comme faible. Inversement, il ressort de cette consultation que les troubles du spectre de l'autisme chez l'enfant et les maladies neurodégénératives de l'adulte représente un fort intérêt de surveillance épidémiologique et une forte préoccupation sociétale, alors que le poids des preuves a été estimé faible. De même, le cancer du côlon, cancer du poumon et les troubles hématopoïétiques et malignités ont été évalués comme non prioritaires à cause d'un poids des preuves non documenté, alors que l'intérêt de surveillance épidémiologique comme sociétal a été évalué comme fort par les participants.

Il est par ailleurs à souligner que certains de ces effets sanitaires peuvent déjà faire l'objet de surveillance pour le fardeau qu'ils représentent et non uniquement pour leur lien avec les PE.

5. Comparaison avec la hiérarchisation par la revue de la littérature

Santé publique France avait déjà effectué une ébauche de hiérarchisation des effets sanitaires selon le poids des preuves lorsque les données étaient disponibles (23), basée sur la méthode développée par Hurgent (8) et s'appuyant sur une revue de la littérature, notamment sur les rapports de l'OMS (12), de la CE (13) de 2012 et sur les travaux de l'équipe de Trasande et al., (2015) (15). Les résultats sont présentés en annexe XII.

La majorité des effets sanitaires avec un niveau de poids des preuves évalué comme « fort » lors de la consultation sont concordants avec ceux qui avaient été catégorisés avec un niveau de preuves « suffisant » lors de cette revue de la littérature préalable (cancer du sein, cancer de la prostate, endométriose, cryptorchidies, etc.). La hiérarchisation issue de la littérature restait prospective car elle présentait 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 permet de conforter les résultats issus de la consultation.

À noter que deux effets sanitaires ont été classés en poids des preuves « non documentés » par la consultation alors que la revue de la littérature préalable les avait classés en niveau de preuve « suffisant » (fibrome utérin et maladies thyroïdienne auto-immune). Pour les maladies thyroïdiennes auto-immunes, ceci peut s'expliquer en partie par le faible niveau de confiance obtenu sur cette question (seulement 3 répondants). Pour fibrome utérin, il est plus difficile d'expliquer ce résultat car le niveau de confiance est correct avec un fort niveau de consensus (92 %) sur le poids des preuves estimé comme « non documenté » par 11 participants.

6. Atouts et limites de l'étude

Trois méthodes formalisées sont décrites dans le rapport (35) : la méthode Delphi, la méthode Sheffield et la méthode Cooke. Les trois méthodes ont en commun une phase de préparation, de sélection des experts, d'élicitation individuelle puis collective. Le nombre d'experts impliqué et les modalités d'interaction au cours de l'élicitation collective différencient les trois méthodes. Les méthodes Delphi et Cooke sont en général mises en place avec un nombre élevé d'experts, pouvant impliquer plusieurs dizaines à plusieurs centaines de participants (pas de réunion physique strictement nécessaire) (36).

Au vu du large nombre d'effets sanitaires à prioriser, il devenait compliqué de rassembler un panel suffisant d'experts couvrant l'ensemble des connaissances nécessaires. Cette contrainte a contribué à exclure la méthode Sheffield basée sur un groupe réduit d'experts échangeant leurs arguments au cours de l'élicitation collective. La méthode Cooke (35, 37) est aussi une méthode qui peut rassembler l'opinion de nombreux experts sans échange direct. En plus des questions spécifiques à l'élicitation, la méthode prévoit des questions visant à évaluer la qualité des experts répondant à l'élicitation. Par rapport à ce dernier aspect, cette méthode a semblé complexe à mettre en œuvre. La méthode Delphi est une méthode rapide et peu coûteuse à initier qui a permis d'interroger à distance un grand nombre de participants. Elle a permis de consulter des participants français et internationaux, avec des compétences, des parcours et des domaines d'expertises variés, que ce soit des experts scientifiques mais également des parties prenantes concernées, ce qui est essentiel pour travailler sur la thématique complexe des PE. Elle a garanti l'anonymat des participants afin d'éviter l'effet « de personnalités » (notoriété, charisme, leadership...) et que chaque expert puisse contribuer de manière égale à la consultation. Elle a également permis de prendre en compte l'expression de connaissances difficilement accessibles (non publiées par exemple). Pour finir, elle a permis d'identifier et de prendre en compte d'éventuels avis divergents du consensus, ce qui apporte des informations précieuses sur les consensus obtenus, comme ce fut le cas pour le cancer de la thyroïde.

Par ailleurs, la méthode d'analyse du niveau de confiance mise au point a permis de conforter les résultats obtenus sur les pathologies prioritaires en tenant compte à la fois du niveau de consensus obtenus, mais aussi du nombre de participants et des justifications des participants.

Pour finir, cette méthode a aussi permis de collecter des informations complémentaires via des questions ouvertes concernant les biomarqueurs d'effets et les besoins de systèmes de surveillance, qui seront utiles pour l'étape d'évaluation de la faisabilité et dans la mise en place de la stratégie de surveillance des pathologies prioritaires.

Cette approche de priorisation via la méthode de consensus Delphi présente cependant un certain nombre de limites. Certaines limites sont directement liées à l'emploi de la méthode Delphi. Il est par exemple difficile de prévenir le 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. Pour éviter au maximum ce problème, 3 tours de questionnaires ont été fixés dès le départ. Par ailleurs, même si la technique Delphi est de plus en plus populaire dans

la recherche sanitaire et sociale, il n'existe cependant pas de directives universelles ce qui peut entraîner des difficultés méthodologiques et d'interprétation des résultats. Néanmoins, cette étude s'est appuyée sur plusieurs travaux proposant des recommandations dans la littérature scientifique afin d'être réalisée le plus rigoureusement possible (38) (39) : nombre d'experts et homogénéité du panel, consensus défini en amont et présenté aux participants, rappel de la méthode et de l'objectif entre chaque tour, etc.

Malgré le processus d'invitation mis en place pour intégrer le maximum de parties prenantes du champ des PE à cette consultation (invitations de l'ensemble des parties prenantes de la SNPE1 et SNPE2, multiples relances, présentation du projet aux membres de la SNPE2 pour augmenter l'implication des acteurs), le nombre de participants du questionnaire sociétal était relativement faible par rapport aux recommandations faites dans la littérature. Ceci a empêché d'obtenir autant de consensus forts que dans le volet scientifique. Les résultats ont été mis à disposition à l'ensemble des parties prenantes du PNSE 4, de la SNPE1 et 2 pour consultation, avant la publication officielle du programme de surveillance de l'agence, afin d'intégrer des avis qui n'auraient pas été pris en compte dans la consultation.

Une autre limite de cette méthode est que son efficacité exige une implication continue de la part des participants qui sont interrogés sur le même sujet pendant plusieurs tours. Or, cette étude s'est déroulée sur une période de temps longue de novembre 2021 à juin 2022, à cause du contexte de la COVID-19 qui a eu un impact sur les moyens attribués à cette étude qui étaient nécessaires le développement du questionnaire entre les tours, et également parce que les vacances scolaires ont été exclues du calendrier de consultation. Cependant plusieurs éléments ont été mis en œuvre dans l'objectif de conserver l'implication des participants, qui ont prouvé leur efficacité dans la littérature (40) :

- explications claires du questionnaire et des objectifs, envoyées par mail et décrites avant chaque tour de questionnaire,
- mise à disposition du protocole de l'enquête aux participants,
- mise à disposition d'une adresse mail de contact pour transmettre les problèmes techniques ou des questions,
- estimation du temps de réponses des questionnaires donnée,
- plusieurs relances dont des relances personnalisées pour rappeler l'enjeu de la consultation et l'importance de rester jusqu'à la fin de la consultation.

Si la méthode a tout de même entraîné des abandons au fur et à mesure des différents tours, les taux de participation obtenus restent très satisfaisants.

Certains effets sanitaires n'ont pas pu être priorisés car il n'y a pas eu assez de répondants (troubles cutanés et oculaires, troubles surrénaliens, troubles osseux) parmi les participants du volet scientifique. Pourtant, le plus grand nombre possible d'experts reconnus sur les PE à l'international avait été invité, et des experts avaient été ciblés spécifiquement pour chaque catégorie d'effets sanitaires afin d'avoir un groupe représentatif de tous les domaines. Il est intéressant de voir qu'il s'agit de 3 catégories d'effets sanitaires qui sont étudiées depuis peu de temps pour leur lien avec les PE. L'absence de réponses peut ainsi être considérée comme une réponse à part entière, c'est-à-dire non pas uniquement un manque d'intérêt pour ces sujets, mais le reflet d'une absence de connaissances et de littérature.

Certains effets classés en non prioritaires à l'issue de la consultation ont été obtenus avec un faible niveau de confiance (consensus faible, peu de répondants, peu de justifications) : âge avancé de la ménopause, maladies thyroïdiennes auto-immune, dysfonction érectile, etc. Pour ces effets sanitaires il est difficile de dire s'ils sont effectivement non prioritaires, ou si la consultation n'a pas permis de les catégoriser à ce jour. Au vu des objectifs de discrimination des effets sanitaires recherchés par la méthode, il a été choisi de sous-classer un effet sanitaire « non documenté ».

Une mise à jour de la priorisation sera nécessaire d'ici quelques années afin de prendre en compte les nouvelles connaissances sur ces pathologies et éventuellement revoir leur priorité.

Concernant l'évaluation de la préoccupation sociétale par les parties prenantes du champ des PE, il a été identifié que les répondants ont eu tendance à ne pas nuancer leurs réponses, et à indiquer majoritairement un intérêt très marqué pour la surveillance et des conséquences très graves sur la santé. En effet, ce questionnaire a représenté pour eux un moyen d'exprimer leur préoccupation forte sur la thématique, mais qui peut nuire au travail de priorisation du côté sociétal.

La méthode Delphi est une méthode qui a été critiquée dans la littérature (41) (42), car perçue comme forçant le consensus et est limitée par le fait qu'il ne permet pas aux participants de discuter des questions soulevées. Par conséquent, il est important de noter que l'existence d'un consensus ne signifie pas que la réponse exacte a été trouvée. Elle a permis simplement d'identifier les domaines que les experts et parties prenantes ont considéré à date comme importants par rapport à ce sujet. Malgré les limites inhérentes à la méthode Delphi, et en l'absence d'une méthode communément admise ou de réglementation, la méthode proposée a permis de fournir des premiers éléments de décision à l'agence afin d'identifier les effets sanitaires à surveiller en priorité pour leur lien avec les PE.

7. Perspectives

L'agence étudiera dans un second temps la faisabilité de mettre en place une surveillance épidémiologique sur les effets sanitaires priorités à partir d'outils déjà existants ou par la mise en place de nouveaux dispositifs. Une réflexion sera à mener afin de déterminer si un indicateur de surveillance fiable existe déjà ou peut être obtenu et suivi dans le temps, dans quelle mesure il est adapté à la surveillance en lien avec les PE et est efficace pour pouvoir produire de l'action. 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 sera étendue à d'autres sources (cohortes, registres, etc.).

Néanmoins, la caractérisation des impacts des PE sur la santé humaine restera très difficile en raison de nombreuses interrogations sur leurs mécanismes d'action, la multiplicité des substances concernées et des voies d'exposition, et sur les fenêtres d'exposition critiques. La structuration d'une nouvelle stratégie de surveillance intégrée est donc nécessaire pour inclure le concept d'exposome. La déclinaison de ce concept d'exposome à la surveillance impliquera de combiner l'ensemble des données disponibles (intégration de données issues d'enquêtes, de cohortes, de registres, de données locales de terrain) et différentes approches méthodologiques (analyses spatio-temporelles, études écologiques et fardeau environnemental notamment) pour mesurer, analyser et interpréter l'impact des changements environnementaux sur la santé humaine. Cette nouvelle surveillance intégrée s'articulera également avec la recherche et l'expertise dans le cadre de collaborations aux niveaux national et international.

Par ailleurs, en plus de l'exercice de priorisation, cette étude PEPS'PE a permis de collecter des informations précieuses concernant l'état des connaissances scientifiques, les paramètres biologiques et biomarqueurs d'intérêt. Ces éléments seront également intégrés lors de l'étape d'évaluation de la faisabilité. Plusieurs propositions ont ainsi été faites par exemple concernant la surveillance des cryptorchidies et hypospadias (généralisation au niveau national de registres de malformations congénitales, méthodologie d'enregistrement stricte à mettre en place, mesure de la distance anogénitale), des troubles de la thyroïde (iodémie pendant la grossesse obligatoire), ou encore des troubles du neuro-développement chez l'enfant (détection scolaire systématique à âge fixe). Les principaux biomarqueurs d'effets qui sont ressortis à l'issue de la consultation sont les hormones thyroïdiennes, les hormones stéroïdiennes sexuelles et, plus récemment, les biomarqueurs du diabète et de l'obésité. Il s'agit d'une première liste, à valider et compléter avec la littérature et à affiner pour nos objectifs. Ces informations seront intégrées dans les réflexions globales en lien avec le programme national de biosurveillance de l'agence.

Par ailleurs, cette démarche de construction d'une méthode de priorisation 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.

CONCLUSION

Santé publique France a engagé un travail de priorisation des effets sanitaires suspectés d'être en lien avec une exposition aux PE et nécessitant une surveillance épidémiologique, dans le but de cadrer son programme de surveillance sur la thématique.

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'agir et d'interroger à un instant donné, l'intérêt d'élargir une surveillance épidémiologique des effets sanitaires suspectés d'être liés aux PE.

Santé publique France a proposé une méthode de priorisation basée sur un travail de revue des données de la littérature et d'une concertation avec des experts et parties prenantes du champ des PE via la méthode de consensus Delphi. Les effets sanitaires ont été priorisés selon deux critères : (1) le poids des preuves et (2) l'intérêt épidémiologique et sociétal de mise en place d'une surveillance de l'effet sanitaire.

De novembre 2021 à juin 2022, 52 experts nationaux et internationaux ont répondu au volet scientifique de la consultation, et 18 acteurs français ont répondu au volet sociétal. Une liste de 59 effets sanitaires a été soumise à la priorisation.

13 effets ont été évalués avec une priorité « forte » : des effets sur la santé reproductive (cancer du sein, cancer de la prostate, endométriose, cryptorchidie, puberté précoce, altération de la qualité du sperme, diminution de la fécondité, infertilité, cancer des ovaires et cancer de l'endomètre), le surpoids et l'obésité, et les lymphomes et leucémies chez l'enfant.

8 effets ont été évalués avec une priorité « modérée » : certains troubles du neurodéveloppement chez l'enfant (trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, troubles du comportement, déficit intellectuel), des effets sur le système métabolique (diabète de type 2, syndrome métabolique), le cancer du testicule, l'hypospadias et l'asthme.

10 effets ont été évalués avec une priorité « faible » et 12 effets comme « non prioritaires ». 16 effets sanitaires n'ont pas pu être priorisés par manque d'experts scientifiques sur ces thématiques ou car aucun consensus n'a été atteint (ex : troubles osseux, troubles surrénaliens et troubles cutanés et oculaires).

Malgré ses limites, la méthode Delphi a permis simplement d'identifier les domaines que les experts et parties prenantes ont considéré à un instant précis comme importants par rapport à ce sujet. En l'absence de méthode communément admise d'évaluation du poids des preuves adaptée aux PE, et dans un contexte d'incertitudes et de connaissances scientifiques lacunaires, la méthode Delphi a permis de structurer l'information via l'expertise et de prendre en compte la préoccupation sociétale afin d'identifier les effets sur la santé que les experts et parties prenantes considèrent aujourd'hui comme importants à surveiller. Les résultats de cette consultation permettent ainsi 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. Cette démarche de priorisation 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.

Santé publique France analysera ensuite la faisabilité de mise en place d'une surveillance des effets priorisés. Mais au-delà des résultats de cette priorisation des effets sanitaires à surveiller pour leur lien avec les PE, et du fait de la complexité de la thématique des PE (nombreuses substances, nombreux usages, différents modes d'actions ou encore fenêtres d'exposition critiques), il est

indispensable de développer une nouvelle stratégie de surveillance, dite intégrée, pour y inclure le concept d'exposome.

La structuration d'une telle surveillance intégrée impliquera de combiner l'ensemble des données disponibles (intégration de données issues d'enquêtes, de cohortes, de registres, de données locales de terrain) afin de produire des indicateurs de surveillance robustes et pour caractériser le lien avec l'exposition dans un contexte d'incertitude et de connaissances lacunaires. Différentes approches méthodologiques (analyses spatio-temporelles, études écologiques et fardeau environnemental à travers l'estimation des coûts des maladies notamment) seront développées pour mesurer, analyser et interpréter l'impact des changements environnementaux sur la santé humaine. Les méthodes d'évaluation du fardeau des PE et du coût des maladies permettront également d'utiliser conjointement des données d'incidence, de biosurveillance et des relations épidémiologiques pour estimer des cas attribuables pour des couples facteur de risque (polluant)/pathologie et de les traduire en coût économique. Cette surveillance intégrée s'articulera également avec la recherche et avec les autres parties prenantes du champ.

Cette démarche globale de surveillance intégrée visant à caractériser les impacts sanitaires liés aux PE offrira des perspectives intéressantes pour identifier in fine des stratégies et des actions de gestion et prévention efficaces dans un contexte d'incertitude et de connaissances lacunaires.

En plus de l'exercice de priorisation, cette étude PEPS'PE a permis de collecter des informations précieuses, concernant l'état des connaissances scientifiques, les paramètres biologiques et biomarqueurs d'intérêt, ainsi que des propositions de systèmes de surveillance à mettre en place.

Ces informations seront donc utiles pour l'ensemble des travaux de surveillance de l'agence en lien avec les PE, aussi bien pour la caractérisation des impacts sanitaires liés aux PE que pour la surveillance des expositions avec les études de biosurveillance.

Références bibliographiques

1. Santé publique France. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance. 2017.
2. Santé publique France. Imprégnation de la population française par les pesticides organophosphorés. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. 2021.
3. Santé publique France. Imprégnation de la population française par les phtalates : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Santé publique France; 2019.
4. Santé publique France. Imprégnation de la population française par les bisphénols A, S et F : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. 2019.
5. Gouvernement Français. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens n°2 - 2019-2022. 2019.
6. Gouvernement Français. Plan national santé environnement n°4 2021-2025. 2021.
7. World Health Organisation. Identification of risks from exposure to endocrine-disrupting chemicals at the country level. 2014.
8. Le Moal J, Sharpe RM, Jorgensen N, Levine H, Jurewicz J, Mendiola J. Toward a multi-country monitoring system of reproductive health in the context of endocrine disrupting chemical exposure. *European journal of public health*. 2015.
9. Makowski D, Albert I, Bonvallot N, Boudia S, Brochot C, Bruyere O, 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*. 2017:116.
10. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj*. 1996;312(7023):71-2.
11. Gross M, Green RM, Weltje L, Wheeler JR. Weight of evidence approaches for the identification of endocrine disrupting properties of chemicals: Review and recommendations for EU regulatory application. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2017;91:20-8.
12. United Nations Environment Programme WHO. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals. 2012.
13. Kortenkamp A, Martin O, Faust M, Evans R, Rebecca McKinlay, Orton F, et al. State of the art assessment of endocrine disruptors. *European Commission*; 2012.
14. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. 2002.
15. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers J. P, et al. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1245-55.

16. Jones J, Hunter D. Qualitative Research: Consensus methods for medical and health services research. *BMJ*. 1995;311(7001):376-80.
17. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. . *BMJ*. 1995;311(7001):376-80.
18. Niederberger M, Spranger J. Delphi Technique in Health Sciences: A Map. *Frontiers in public health*. 2020;8(457).
19. Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG. Guidance for Developers of Health Research Reporting Guidelines. *PLOS Medicine*. 2010;7(2):e1000217.
20. Chia-Chien H, BA S. The Delphi technique: Making sense of consensus. *Practical Assessment, Research & Evaluation*. 2007;12(10):1-8.
21. Black N, Murphy M, Lamping D, McKee M, Sanderson C, Askham J, et al. Consensus Development Methods: A Review of Best Practice in Creating Clinical Guidelines. *Journal of Health Services Research & Policy*. 1999;4(4):236-48.
22. Lindstone H, Turoff M. The Delphi method: Techniques and applications.(Electronic Book). 2002.
23. 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. *Santé publique France*; 2021.
24. McKenna HP. The Delphi technique: a worthwhile research approach for nursing? *J Adv Nurs*. 1994;19(6):1221-5.
25. Sumsion T. The Delphi Technique: An Adaptive Research Tool. *British Journal of Occupational Therapy*. 1998;61(4):153-6.
26. Green B, Jones M, Hughes D, Williams A. Applying the Delphi technique in a study of GPs' information requirements. *Health Soc Care Community*. 1999;7(3):198-205.
27. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, et al. Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014;67(4):401-9.
28. Procter S, Hunt M. Using the Delphi survey technique to develop a professional definition of nursing for analysing nursing workload. *Journal of Advanced Nursing*. 1994;19(5):1003-14.
29. Greatorex J, Dexter T. An accessible analytical approach for investigating what happens between the rounds of a Delphi study. *J Adv Nurs*. 2000;32(4):1016-24.
30. Cripps SM, Mattiske DM, Pask AJ. Erectile Dysfunction in Men on the Rise: Is There a Link with Endocrine Disrupting Chemicals? *Sexual development : genetics, molecular biology, evolution, endocrinology, embryology, and pathology of sex determination and differentiation*. 2021;15(1-3):187-212.

31. Gorini F, Bustaffa E, Coi A, Iervasi G, Bianchi F. Bisphenols as Environmental Triggers of Thyroid Dysfunction: Clues and Evidence. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(8).
32. Fernández-Martínez NF, Ching-López A, Olry de Labry Lima A, Salamanca-Fernández E, Pérez-Gómez B, Jiménez-Moleón JJ, et al. Relationship between exposure to mixtures of persistent, bioaccumulative, and toxic chemicals and cancer risk: A systematic review. *Environmental Research*. 2020;188:109787.
33. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess*. 1998;2(3):i-iv, 1-88.
34. Schmalz U, Spinler S, Ringbeck J. Lessons Learned from a Two-Round Delphi-based Scenario Study. *MethodsX*. 2021;8:101179.
35. European Food Safety A. Guidance on Expert Knowledge Elicitation in Food and Feed Safety Risk Assessment. *EFSA Journal*. 2014;12(6):3734.
36. Anses. Protocoles d'échantillonnage pour la surveillance des bonnes pratiques d'étourdissement des porcs en abattoir. Annexe 7 du rapport révisé d'expertise collective. Maisons-Alfort: Anses; 2018.
37. Hald T, Aspinall W, Devleeschauwer B, Cooke R, Corrigan T, Havelaar AH, et al. World Health Organization Estimates of the Relative Contributions of Food to the Burden of Disease Due to Selected Foodborne Hazards: A Structured Expert Elicitation. *PLOS ONE*. 2016;11(1):e0145839.
38. Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(6):e20476.
39. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs*. 2000;32(4):1008-15.
40. Whitman NI. The committee meeting alternative. Using the Delphi technique. *J Nurs Adm*. 1990;20(7-8):30-6.
41. Sackman H. Delphi critique: Expert opinion, forecasting, and group process. Boston ML, editor1974.
42. Fletcher AJ, Marchildon GP. Using the Delphi Method for Qualitative, Participatory Action Research in Health Leadership. *International Journal of Qualitative Methods*. 2014;13(1):1-18.
43. Cripps S, Mattiske D, Pask A. Erectile Dysfunction in Men on the Rise: Is There a Link with Endocrine Disrupting Chemicals? *Sexual Development*. 2021;15:1-26.
44. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty AC, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol*. 2016;26(2):100-5.e4.

45. Habib A, Shojazadeh A, Molayemat M, Habib A, Jeddi M, Arabsolghar R, et al. Prevalence and predictive factors of transient and permanent congenital hypothyroidism in Fars province, Iran. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):264.
46. Pérez-Fernández C, Flores P, Sánchez-Santed F. A Systematic Review on the Influences of Neurotoxicological Xenobiotic Compounds on Inhibitory Control. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2019;13:139.
47. Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual Impairment in Children Exposed to Polychlorinated Biphenyls in Utero. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(11):783-9.
48. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(1):35-43.
49. Demeneix BA. Evidence for Prenatal Exposure to Thyroid Disruptors and Adverse Effects on Brain Development. *Eur Thyroid J*. 2019;8(6):283-92.
50. Demeneix B, Slama R. *Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection*. 2019.
51. Levie D, Korevaar TIM, Bath SC, Dalmau-Bueno A, Murcia M, Espada M, et al. Thyroid Function in Early Pregnancy, Child IQ, and Autistic Traits: A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2967-79.
52. Fernández-Martínez NF, Ching-López A, Olry de Labry Lima A, Salamanca-Fernández E, Pérez-Gómez B, Jiménez-Moleón JJ, et al. Relationship between exposure to mixtures of persistent, bioaccumulative, and toxic chemicals and cancer risk: A systematic review. *Environ Res*. 2020;188:109787.

Annexe I. Grille du tour 1 - questionnaire scientifique

*Selon vous, le niveau de connaissances scientifiques actuel permet de conclure que le lien entre une exposition aux perturbateurs endocriniens et la survenue de l'effet sanitaire est :

	Fort	Modéré	Faible	Non assez documenté
Endométriose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fibrome utérin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Syndrome des ovaires polykystiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cycles menstruels irréguliers	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Insuffisance ovarienne prématurée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Age avancé de la ménopause	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diabète gestationnel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

📌 Aide pour évaluer le niveau du lien entre l'exposition et la survenue de la pathologie :

- **Lien fort** : effet sanitaire spécifique d'une exposition aux PE
- **Lien modéré** : effet sanitaire relativement spécifique d'une exposition aux PE
- **Lien faible** : effet sanitaire moins spécifique d'une exposition aux PE dont on ne connaît pas encore la part attribuable des PE
- **Lien non documenté** : effet sanitaire n'ayant pas d'intérêt à être suivi (pour le moment) pour son lien avec les PE car il n'existe actuellement pas de données scientifiques suffisantes pour argumenter ce lien

Justification de vos réponses sur le niveau du lien (non obligatoire) :

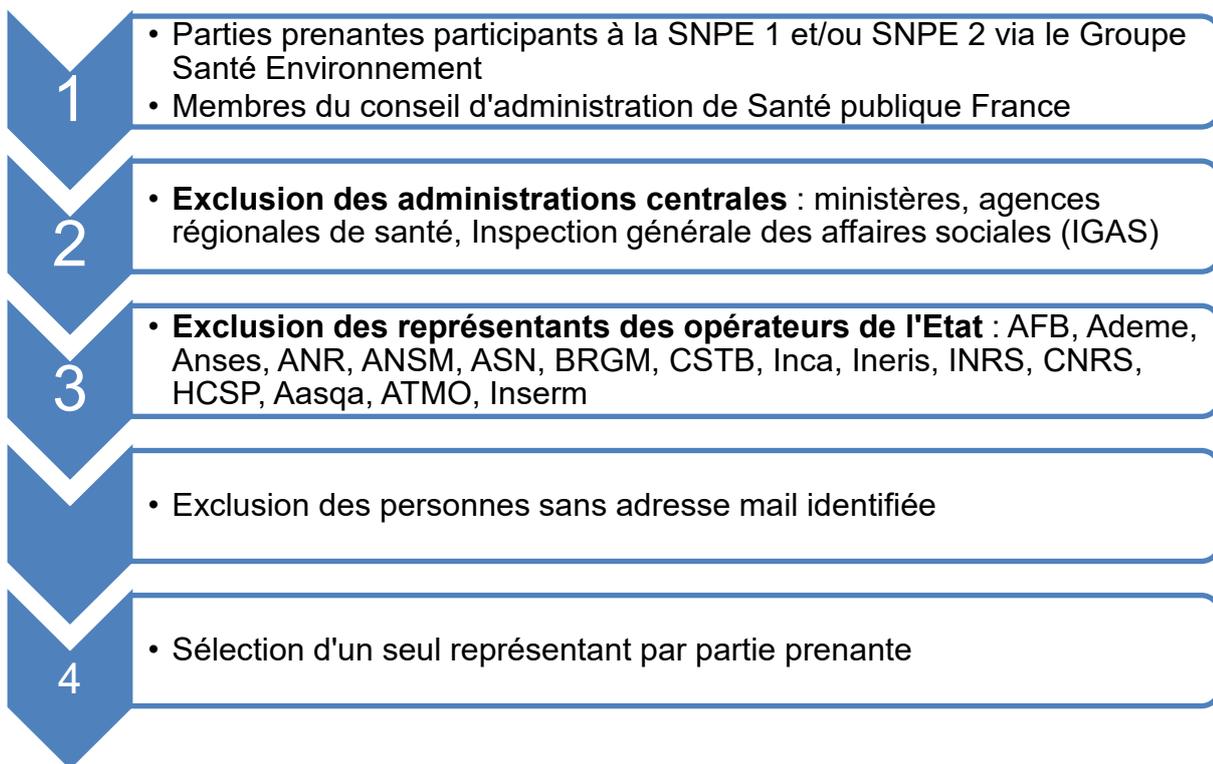
	Si vous le pouvez, merci de nous indiquer la source de votre réponse : littérature scientifique, congrès, groupe de travail, expérience terrain ou autre
Endométriose	<input type="text"/>
Fibrome utérin	<input type="text"/>
Syndrome des ovaires polykystiques	<input type="text"/>
Cycles menstruels irréguliers	<input type="text"/>
Insuffisance ovarienne prématurée	<input type="text"/>
Age avancé de la ménopause	<input type="text"/>
Diabète gestationnel	<input type="text"/>

Vous pouvez également nous faire parvenir des documents permettant d'appuyer vos justifications sur le niveau du lien entre une exposition aux PE et la survenue de l'effet sur la santé (publication scientifique, rapport, etc.)

[Envoyer des fichiers](#)

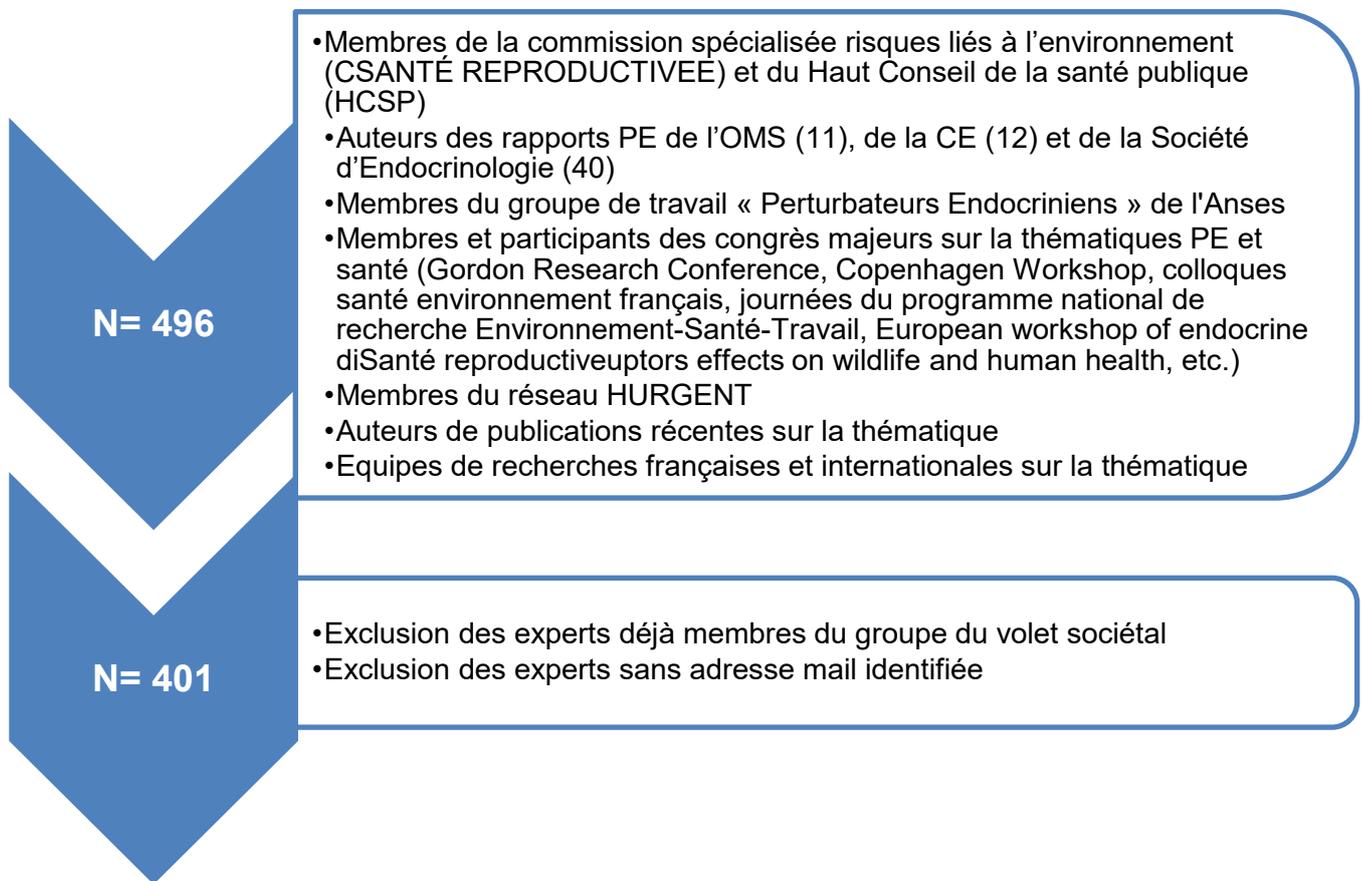
📌 10 documents max

Annexe II. Critères de sélection des parties prenantes françaises à inviter pour participer au volet sociétal de cette consultation

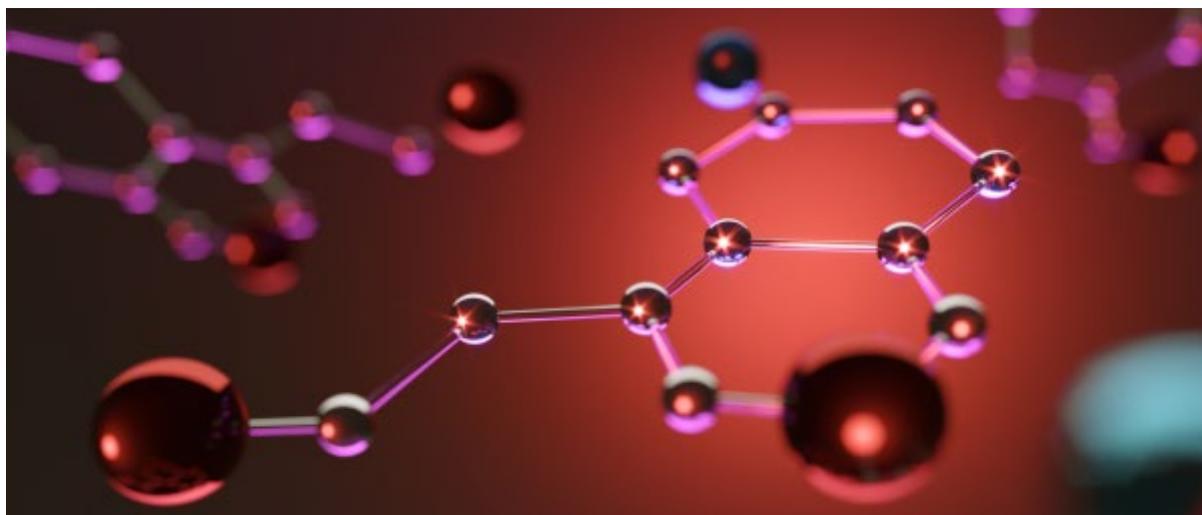


N.B. : le nombre exact de représentants des parties prenantes invitées à la consultation n'est pas disponible car les invitations ont été transmises en partie via le Groupe Santé Environnement suivant le Plan National Santé Environnement n° 4.

Annexe III. Critères de sélection des experts français et internationaux à inviter pour participer au volet scientifique de la consultation



Annexe IV. Mail d'invitation à la consultation



Santé publique France vous sollicite pour participer à une grande consultation d'experts et de parties prenantes impliqués dans le domaine des perturbateurs endocriniens (PE).

Dans le cadre de la 2nde Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, Santé publique France mène le projet PEPS'PE (*Priorisation des Effets sanitaires pour le Programme de Surveillance en lien avec les Perturbateurs Endocriniens*) qui a pour objectif d'identifier les indicateurs sanitaires qui devraient prioritairement faire l'objet d'une surveillance par l'agence dans le contexte des PE.

La priorisation des effets sanitaires tiendra compte à la fois de critères scientifiques, épidémiologiques et également sociétaux. Elle repose sur la combinaison des données de la littérature et sur une consultation d'experts et des parties prenantes impliqués dans le domaine des PE via la méthode d'enquête Delphi.

Connaissant votre expertise et/ou votre intérêt pour la thématique des perturbateurs endocriniens, Santé publique France vous sollicite pour participer à cette consultation.

La consultation est **anonyme** et sera réalisée avec un **questionnaire en ligne** (disponible sur ordinateur, tablette, smartphone). Vous pourrez sélectionner les thématiques sanitaires sur lesquelles vous souhaitez être interrogés. Le remplissage du questionnaire prend 15 minutes maximum par catégorie. Conformément à la méthode Delphi qui procède par itérations jusqu'à l'obtention d'un consensus du groupe, ou la mise en évidence de divergences d'opinions, vous devrez répondre à plusieurs tours du questionnaire (4 maximum) entre **octobre 2021** et **mi-2022** avec **un délai de 3 semaines** pour répondre à chacune des sollicitations.

Vous trouverez l'ensemble des informations concernant ce projet sur le site internet de l'agence ici : [Etude PEP'S PE](#).

Merci de bien vouloir nous indiquer si vous souhaitez participer à ce travail de consultation en vous inscrivant ici avant le 10 octobre 2021 :

[Je participe](#)

Si vous ne souhaitez pas participer, vous pouvez transférer ce mail directement à une personne impliquée dans la thématique des PE de votre institution qui pourrait contribuer à cette consultation.

En fonction des possibilités que nous permettra la situation sanitaire, une restitution des résultats est envisagée en 2022 avec les experts nationaux et internationaux ayant participé au projet.

N'hésitez pas à contacter mes équipes pour plus de détails à l'adresse suivante : peps.pe@santepubliquefrance.fr

En vous remerciant par avance de votre réponse, que nous espérons positive.

Geneviève Chêne
Directrice de Santé publique France

Si vous ne souhaitez pas recevoir d'information de la part de Santé publique France, vous disposez d'un droit d'opposition. Il vous suffit de nous en informer par mail à l'adresse suivante : desinscription@santepubliquefrance.fr. Vous pouvez exercer vos droits d'accès, de rectification, d'effacement et de limitation selon ces mêmes modalités. Vous pouvez également contacter le délégué à la protection des données de Santé publique France : dpo@santepubliquefrance.fr. En cas de réclamation, vous pouvez vous adresser à la Commission nationale informatique et liberté (CNIL).

Annexe V. Résultats de l'évaluation des deux critères de priorisation à l'issue de la consultation

		CRITERE 1 : poids des preuves		CRITERE 2 : intérêt de la surveillance						
	Score critère 1	Niveau de Gravité		Evolution du taux d'incidence		Niveau de preocc. sociétale		Score critère 2		
		Score	Eval. qualitative	Score	Eval. qualitative	Score	Eval. qualitative	Score	Eval. qualitative	
1- SANTÉ REPRODUCTIVE femme										
Endométriose	Modéré	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré	
Fibrome utérin	Non documenté	1	Peu grave	3	Augmentation	1	Faible	5	Faible	
Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)	Modéré	2	Grave	3	Augmentation	2	Modérée	7	Faible	
Cycle menstruel irrégulier	Modéré	1	Peu grave	3	Augmentation	1	Faible	5	Faible	
Insuffisance ovarienne précoce (IOP)	Modéré	2	Grave	3	Augmentation	1	Faible	6	Faible	
Age avancé de la ménopause	Faible	2	Grave	3	Augmentation	1	Faible	6	Faible	
Diabète gestationnel	Faible	2	Grave	3	Augmentation	1	Faible	6	Faible	
2- SANTÉ REPRODUCTIVE homme										
Cryptorchidies	Fort	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré	
Hypospadias	Fort	2	Grave	3	Augmentation	2	Modérée	7	Faible	
Altération de la qualité du sperme	Fort	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré	
Cancer du testicule	Modéré	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré	
Dysfonction érectile	Non documenté	2	Grave	3	Augmentation	/	/	/	/	
Hyperplasie prostatique bénigne (HPB)	Non documenté	1	Peu grave	/	/	2	Modérée	/	/	
3- SANTÉ REPRODUCTIVE sans distinction de sexe										
Puberté précoce	Fort	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré	
Altération du sexe ratio à la naissance	Modéré	1	Peu grave	3	Augmentation	1	Faible	5	Faible	
Issues défavorables de grossesse	Modéré	2	Grave	2	Stable	3	Forte	7	Faible	
Diminution de la fécondité	Fort	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré	
Infertilité	Fort	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré	
Variation intersexe (VI)	Non documenté	2	Grave	0	Ne se prononce pas	1	Faible	3	Faible	
4- Troubles de la thyroïde										
Hyperthyroïdie	Faible	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré	
Hypothyroïdie	Non documenté	3	Très grave	2	Stable	2	Modérée	7	Faible	
Hypothyroïdie et hyperthyroïdie subclinique	Modéré	2	Grave	3	Augmentation	1	Faible	6	Faible	
5- Troubles du neurodéveloppement										
Troubles du comportement	Modéré	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré	
Déficit intellectuel -Diminution des points de quotient intellectuel (QI)	Modéré	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré	
Troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAHTDAH)	Modéré	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré	
Paralysie cérébrale	Non documenté	3	Très grave	2	Stable	3	Forte	8	Modéré	
Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	Faible	3	Très grave	3	Augmentation	3	Forte	9	Fort	
Maladies neurodégénératives chez l'adulte : Alzheimer et Parkinson	Faible	3	Très grave	3	Augmentation	3	Forte	9	Fort	
6- Cancers hormono-dépendants										
Cancer du sein	Fort	3	Très grave	3	Augmentation	3	Forte	9	Fort	
Cancer de la prostate	Fort	3	Très grave	3	Augmentation	3	Forte	9	Fort	

Cancer de l'endomètre	Modéré	3	Très grave	3	Augmentation	3	Forte	9	Fort
Cancer des ovaires	Modéré	3	Très grave	3	Augmentation	3	Forte	9	Fort
Cancer de la thyroïde	Faible	3	Très grave	3	Augmentation	3	Forte	9	Fort
Cancer du côlon	Non documenté	3	Très grave	3	Augmentation	3	Forte	9	Fort
Cancer du poumon	Non documenté	3	Très grave	3	Augmentation	3	Forte	9	Fort
7- Troubles surrénaliens									
Maladie de Cushing	/	/	/	/	/	2	Modérée	/	/
Maladie d'Addison	/	/	/	/	/	2	Modérée	/	/
8- Troubles osseux									
Fractures osseuses	/	/	/	/	/	1	Faible	/	/
Ostéoporose	/	/	/	/	/	3	Forte	/	/
Altération du développement du squelette	/	/	/	/	/	1	Faible	/	/
Troubles dentaires	/	/	/	/	/	2	Modérée	/	/
9- Troubles métaboliques									
Surpoids et obésité	Fort	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré
Diabète de type 1	Faible	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré
Diabète de type 2	Modéré	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré
Maladies cardiovasculaires	Modéré	3	Très grave	3	Augmentation	3	Forte	9	Fort
Syndrome métabolique	Modéré	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré
Stéatose hépatique non alcoolique	Modéré	2	Grave	3	Augmentation	1	Faible	6	Faible
10- Troubles du système immunitaire									
Allergies	/	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré
Maladie thyroïdienne auto-immune	Non documenté	2	Grave	3	Augmentation	1	Faible	6	Faible
Asthme	Modéré	2	Grave	3	Augmentation	3	Forte	8	Modéré
Lymphomes et leucémies chez l'enfant	Modéré	3	Très grave	3	Augmentation	3	Forte	9	Fort
Troubles hématopoïétiques et malignités	Non documenté	3	Très grave	3	Augmentation	3	Forte	9	Fort
11- Troubles cutanés et oculaires									
Chloracné	/	/	/	/	/	2	Modérée	/	/
Troubles de la pigmentation de la peau	/	/	/	/	/	1	Faible	/	/
Dermatite atopique	/	/	/	/	/	2	Modérée	/	/
Cancer de la peau	/	/	/	/	/	3	Forte	/	/
Vieillessement accéléré de la peau	/	/	/	/	/	1	Faible	/	/
Altération de la surface oculaire	/	/	/	/	/	1	Faible	/	/
Altération de la rétine	/	/	/	/	/	2	Modérée	/	/

Annexe VI. Résultats du questionnaire scientifique

		Poids des preuves				Gravité				Evolution du Taux d'incidence (TI)					
		Nombre de répondants ⁶	Fort	Modéré	Faible	Non documenté	Nombre de répondants	Très grave	Grave	Peu grave	Nombre de répondants	Augmentation	Stable	Diminution	Ne se prononce pas ⁷
1- Santé reproductive chez la femme			3	2	1	0		2	1	0		3	2	1	0
Endométriose	Nombre	14	0	12	1	1	12	1	9	2	14	12	0	0	2
		14	0,00	0,86	0,07	0,07	12	0,08	0,75	0,17	14	1,00	0,00	0,00	
	Eff cumulé	14	0	12	13	14	12	1	10	12	14	12	12	12	
	Moyenne	14	1,79				12	0,92			14	3,00			
	Classe médiane	14		X			12		X		14	X			
	Médiane	14	2				12	1			14	3			
	Ecart type	14	0,56				12	0,49			14	0,00			
Fibrome utérin	Nombre	12	0	0	1	11	12	0	0	12	12	6	1	0	5
		12	0,00	0,00	0,08	0,92	12	0,00	0,00	1,00	12	0,86	0,14	0,00	
	Eff cumulé	12	0	0	1	12	12	0	0	12	12	6	7	7	
	Moyenne	12	0,08				12	0,01			12	2,86			
	Classe médiane	12				X	12			X	12	X			
	Médiane	12	0				12	0			12	3			
	Ecart type	12	0,28				12	0,00			12	0,35			
Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)	Nombre	12	0	9	1	2	14	1	12	1	12	8	0	0	4
		12	0,00	0,75	0,08	0,17	14	0,07	0,86	0,07	12	1,00	0,00	0,00	
	Eff cumulé	12	0	9	10	12	14	1	13	14	12	8	8	8	
	Moyenne	12	1,58				14	1,00			12	3,00			
	Classe médiane	12	X				14				12	X			
	Médiane	12	2				14	1	X		12	3			
	Ecart type	12	0,76				14	0,38			12	0,00			
Cycle menstruel irrégulier	Nombre	12	1	9	1	1	12	0	1	11	12	8	1	0	3
		12	0,08	0,75	0,08	0,08	12	0,00	0,08	0,92	12	0,89	0,11	0,00	
	Eff cumulé	12	1	10	11	12	12	0	1	12	12	8	9	9	
	Moyenne	12	1,83				12	0,09			12	2,89			
	Classe médiane	12		X			12			X	12	X			
	Médiane	12	2				12	0			12	3			
	Ecart type	12	0,69				12	0,27			12	0,31			
Insuffisance ovarienne précoce (IOP)	Nombre	12	0	8	2	2	12	0	10	2	12	9	0	0	3
		12	0,00	0,67	0,17	0,17	12	0,00	0,87	0,13	12	1,00	0,00	0,00	
	Eff cumulé	12	0	8	10	12	12	0	10	12	12	9	9	9	
	Moyenne	12	1,50				12	0,87			12	3,00			
	Classe médiane	12				X	12		X		12	X			
	Médiane	12	2				12	1			12	3			
	Ecart type	12	0,76				12	0,34			12	0,00			
Age avancé de la ménopause	Nombre	12	0	1	11	0	12	1	10	1	12	7	1	0	4
		12	0,00	0,08	0,92	0,00	12	0,08	0,83	0,08	12	0,88	0,13	0,00	
	Eff cumulé	12	0	1	12	12	12	1	11	12	12	7	8	8	
	Moyenne	12	1,08				12	1,00			12	2,88			
	Classe médiane	12			X		12		X		12	X			
	Médiane	12	1				12	1			12	3,00			
	Ecart type	12	0,28				12	0,41			12	0,33			
Diabète gestationnel	Nombre	12	0	2	8	2	12	0	11	1	12	7	0	0	5
		12	0,00	0,17	0,67	0,17	12	0,00	0,92	0,08	12	1,00	0,00	0,00	
	Eff cumulé	12	0	2	10	12	12	0	11	12	12	7	7	7	
	Moyenne	12	1,00				12	0,92			12	3,00			

⁶ Nombre de répondants au numéro du tour où le consensus a été obtenu pour cette question

⁷ Les participants qui ont sélectionné « Ne se prononce pas » ont été exclus du calcul des statistiques, sauf dans le cas où le consensus aurait été atteint sur la modalité « ne se prononce pas », qui est donc la modalité retenue

	Classe médiane	12			X		12		X		12	X			
	Médiane	12	1				12	1			12	3,00			
	Ecart type	12	0,58				12	0,27			12	0,00			
2-Santé reproductive chez l'homme			3	2	1	0		2	1	0		3	2	1	0
Cryptorchidies	Nombre	15	10	5	0	0	15	0	14	1	15	14	1	0	0
		15	0,67	0,33	0,00	0,00	15	0,00	0,93	0,07	15	0,92	0,07	0,00	
	Eff cumulé	15	10	15	15	15	15	0	14	15	15	14	15	15	
	Moyenne	15	2,67				15	0,93			15	2,93			
	Classe médiane	15	X				15		X		15		X		
	Médiane	15	3				15	1			15	3			
	Ecart type	15	0,47				15	0,25			15	0,25			
Hypospadias	Nombre	15	10	5	0	0	15	0	15	0	15	10	1	0	4
		15	0,67	0,33	0,00	0,00	15	0,00	1,00	0,00	15	0,91	0,09	0,00	
	Eff cumulé	15	10	15	15	15	15	0	15	15	15	10	11	11	
	Moyenne	15	2,67				15	1,00			15	2,91			
	Classe médiane	15	X				15				15	X			
	Médiane	15	3				15	1	X		15	3			
	Ecart type	15	0,47				15	0,00			15	0,29			
Altération de la qualité du sperme	Nombre	15	11	4	0	0	17	2	15	0	15	12	1	0	4
		15	0,73	0,27	0,00	0,00	17	0,12	0,88	0,00	15	0,92	0,08	0,00	
	Eff cumulé	15	11	15	15	15	17	2	17	17	15	12	13	13	
	Moyenne	15	2,73				17	1,12			15	2,92			
	Classe médiane	15	X				17				15	X			
	Médiane	15	3				17	1	X		15	3			
	Ecart type	15	0,44				17	0,32			15	0,27			
Cancer du testicule	Nombre	17	1	15	1	0	15	7	8	0	15	11	1	0	3
		17	0,06	0,88	0,06	0,00	15	0,47	0,53	0,00	15	0,92	0,08	0,00	
	Eff cumulé	17	1	16	17	17	15	7	15	15	15	11	12	12	
	Moyenne	17	2,00				15	1,47			15	2,92			
	Classe médiane	17		X			15		X		15	X			
	Médiane	17	2				15	1			15	3			
	Ecart type	17	0,34				15	0,50			15	0,28			
Dysfonction érectile	Nombre	15	0	1	2	12	15	0	13	2	15	3	0	0	12
		15	0,00	0,07	0,13	0,80	15	0,00	0,87	0,13	15	1,00	0,00	0,00	
	Eff cumulé	15	0	1	3	15	15	0	13	15	15	3	3	3	
	Moyenne	15	0,27				15	0,87			15	3,00			
	Classe médiane	15				X	15		X		15	X			
	Médiane	15	0				15	1			15	3			
	Ecart type	15	0,57				15	0,34			15	0,00			
Hyperplasie prostatique bénigne (HPB)	Nombre	15	0	0	1	14	15	1	0	14	15	1	0	1	13
		15	0,00	0,00	0,07	0,93	15	0,07	0,00	0,93	15	0,50	0,00	0,50	
	Eff cumulé	15	0	0	1	15	15	1	1	15	15	1	1	2	
	Moyenne	15	0,07				15	0,14			15	2,00			

	<i>Classe médiane</i>	15				X	15			X	15		X		
	<i>Médiane</i>	15	0				15	0			15	2			
	<i>Ecart type</i>	15	0,25				15	0,50			15	1,00			
3- Santé reproductive sans distinction de sexe			3	2	1	0		2	1	0		3	2	1	0
Puberté précoce	<i>Nombre</i>	14	13	1	0	0	15	0	14	1	18	17	1	0	0
		14	0,93	0,07	0,00	0,00	15	0,00	0,93	0,07	18	0,94	0,06	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	14	13	14	14	14	15	0	14	15	18	17	18	18	
	<i>Moyenne</i>	14	2,93				15	0,93			18	2,94			
	<i>Classe médiane</i>	14	X				15		X		18	X			
	<i>Médiane</i>	14	3				15	1			18	3			
	<i>Ecart type</i>	14	0,26				15	0,25			18	0,23			
Altération du sexe ratio à la naissance	<i>Nombre</i>	12	2	10	0	0	12	1	4	7	12	2	1	0	11
		12	0,14	0,86	0,00	0,00	12	0,07	0,36	0,57	12	0,67	0,33	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	12	0	1	1	1	12	0	0	1	12	2	3	3	
	<i>Moyenne</i>	12	2,14				12	0,25			12	2,67			
	<i>Classe médiane</i>	12		X			12			X	12	X			
	<i>Médiane</i>	12	2				12	0			12	3			
	<i>Ecart type</i>	12	0,35				12	0,67			12	0,47			
Issues défavorables de grossesse	<i>Nombre</i>	12	3	9	0	0	14	4	10	0	12	4	7	0	3
		12	0,21	0,79	0,00	0,00	14	0,29	0,71	0,00	12	0,94	0,06	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	12	0	1	1	1	14	4	14	14	12	4	11	11	
	<i>Moyenne</i>	12	2,21				14	1,29			12	2,36			
	<i>Classe médiane</i>	12		X			14		X		12		X		
	<i>Médiane</i>	12	2				14	1			12	2			
	<i>Ecart type</i>	12	0,41				14	0,45			12	0,48			
Diminution de la fécondité	<i>Nombre</i>	15	12	3	0	0	15	1	14	0	18	15	1	0	2
		15	0,80	0,20	0,00	0,00	15	0,07	0,93	0,00	18	0,83	0,06	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	15	12	15	15	15	15	1	15	15	18	15	16	16	
	<i>Moyenne</i>	15	2,80				15	1,07			18	2,94			
	<i>Classe médiane</i>	15	X				15		X		18	X			
	<i>Médiane</i>	15	3				15	1			18	3			
	<i>Ecart type</i>	15	0,40				15	0,25			18	0,24			
Infertilité	<i>Nombre</i>	12	10	2	0	0	15	1	14	0	18	16	0	0	2
		12	0,86	0,14	0,00	0,00	15	0,07	0,93	0,00	18	1	0,00	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	12	10	12	12	12	15	1	15	15	18	16	16	16	
	<i>Moyenne</i>	12	2,86				15	1,07			18	3,00			
	<i>Classe médiane</i>	12	X				15		X		18	X			
	<i>Médiane</i>	12	3				15	1			18	3			
	<i>Ecart type</i>	12	0,10				15	0,25			18	0,00			
Variation intersexe (VI)	<i>Nombre</i>	12	0	3	0	9	14	2	9	3	15	1	1	3	13
		12	0,00	0,21	0,00	0,79	14	0,14	0,64	0,21	15	0,2	0,2	0,6	
	<i>Eff cumulé</i>	12	0	3	3	12	14	2	11	14	15	1	2	5	
	<i>Moyenne</i>	12	0,43				14	0,93			15	0,44			
	<i>Classe médiane</i>	12				X	14		X		15			X	
	<i>Médiane</i>	12	0				14	1			15				
	<i>Ecart type</i>	12	0,82				14	0,59			15	0,83			
4- Troubles de la thyroïde			3	2	1	0		2	1	0		3	2	1	0
Hyperthyroïdie	<i>Nombre</i>	5	0	0	5	0	7	0	0	7	5	3	0	0	2
		5	0,00	0,00	1,00	0,00	7	0,00	0,00	1,00	5	1,00	0,00	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	5	0	0	5	5	7	0	0	7	5	3,00	3,00	3,00	
	<i>Moyenne</i>	5	1,00				7	0,01			5	3,00			
	<i>Classe médiane</i>	5			X		7			X	5	X			

	Médiane	5	1				7	0			5	3,00			
	Ecart type	5	0,00				7	0,00			5	0,00			
Hypothyroïdie	Nombre	7	1	0	0	6	7	7	0	0	5	1	4	0	0
	Eff cumulé	7	0,14	0,00	0,00	0,86	7	1,00	0,00	0,00	5	0,20	0,80	0,00	
	Moyenne	7	1	1	1	7	7	7	7	7	5	1,00	5,00	5,00	
	Classe médiane	7				X	7		X		5		X		
	Médiane	7	0				7	2			5	2,00			
	Ecart type	7	1,05				7	0,00			5	0,40			
Hypothyroïdie et hyperthyroïdie subclinique	Nombre	5	0	5	0	0	7	1	6	0	7	7	0	0	0
	Eff cumulé	5	0,00	1,00	0,00	0,00	7	0,14	0,86	0,00	7	1,00	0,00	0,00	
	Moyenne	5	2,00				7	1,14			7	3,00			
	Classe médiane	5		X			7		X		7	X			
	Médiane	5	2				7	1			7	3			
	Ecart type	5	0,00				7	0,35			7	0,00			
5-Troubles du neurodéveloppement			3	2	1	0		2	1	0		3	2	1	0
Troubles du comportement	Nombre	12	1	9	1	1	12	1	10	1	12	8	2	0	2
	Eff cumulé	12	0,08	0,75	0,08	0,08	12	0,08	0,83	0,08	12	0,80	0,20	0,00	
	Moyenne	12	1,83				12	1,00			12	2,80			
	Classe médiane	12		X			12		X		12	X			
	Médiane	12	2				12	1			12	3			
	Ecart type	12	0,69				12	0,41			12	0,40			
Déficit intellectuel -Diminution des points de quotient intellectuel (QI)	Nombre	12	2	8	1	1	12	2	10	0	12	8	2	0	2
	Eff cumulé	12	0,17	0,67	0,08	0,08	12	0,17	0,83	0,00	12	0,80	0,20	0,00	
	Moyenne	12	2	10	11	12	12	2	12	12	12	8	10	10	
	Classe médiane	12		X			12		X		12	X			
	Médiane	12	2				12	1			12	3			
	Ecart type	12	0,76				12	0,37			12	0,40			
Troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH/DAH)	Nombre	12	1	9	1	1	13	1	11	1	15	12	0	0	3
	Eff cumulé	12	0,08	0,75	0,08	0,08	13	0,08	0,85	0,08	15	1,00	0,00	0,00	
	Moyenne	12	1,83				13	1,00			15	3,00			
	Classe médiane	12		X			13		X		15	X			
	Médiane	12	2				13	1			15	3			
	Ecart type	12	0,69				13	0,39			15	0,00			
Paralysie cérébrale	Nombre	13	0	0	2	11	13	12	0	1	12	1	2	0	9
	Eff cumulé	13	0,00	0,00	0,15	0,85	13	0,92	0,00	0,08	12	0,33	0,67	0,00	
	Moyenne	13	0	0	2	13	13	12	12	13	12	1	3	3	
	Classe médiane	13	0,15				13	1,85			12	2,33			
	Médiane	13				X	13	X			12		X		
	Ecart type	13	0				13	2			12	2			
Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	Nombre	12	1	2	8	1	12	11	1	0	15	12	0	0	3
	Eff cumulé	12	0,08	0,17	0,67	0,08	12	0,92	0,08	0,00	15	1,00	0,00	0,00	
	Moyenne	12	1	3	11	12	12	11	12	12	15	12	12	12	
	Classe médiane	12	1,25				12	1,92			15	3,00			
	Médiane	12			X		12	X			15	X			
	Ecart type	12	0				13	2			15	3			
	Nombre	12	0,72				12	0,27			15	0,00			
	Nombre	12	1	1	9	1	12	11	1	0	13	11	1	0	1

Maladies neurodégénératives chez l'adulte : Alzheimer et Parkinson		12	0,08	0,08	0,75	0,08	12	0,92	0,08	0,00	13	0,92	0,08	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	12	1	2	11	12	12	11	12	12	13	11	12	12	
	<i>Moyenne</i>	12	1,17				12	1,92			13	2,92			
	<i>Classe médiane</i>	12			X		12	X			13	X			
	<i>Médiane</i>	12	1				12	2			13	3			
	<i>Ecart type</i>	12	0,69				12	0,27			13	0,28			
6- Cancers hormono-dépendants		3	2	1	0		2	1	0		3	2	1	0	
Cancer du sein	<i>Nombre</i>	10	8	1	1	0	10	9	0	1	13	12	0	0	1
		10	0,80	0,10	0,10	0,00	10	0,90	0,00	0,10	13	1,00	0,00	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	10	8	9	10	10	10	9	9	10	13	12	12	12	
	<i>Moyenne</i>	10	2,70				10	1,80			13	3,00			
	<i>Classe médiane</i>	10	X				10	X			13	X			
	<i>Médiane</i>	10	3				10	2			13	3			
	<i>Ecart type</i>	10	0,64				10	0,60			13	0,00			
Cancer de la prostate	<i>Nombre</i>	8	7	0	1	0	10	9	0	1	10	9	0	0	1
		8	0,88	0,00	0,13	0,00	10	0,90	0,00	0,10	10	1,00	0,00	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	8	7	7	8	8	10	9	9	10	10	9	9	9	
	<i>Moyenne</i>	8	2,75				10	1,80			10	3,00			
	<i>Classe médiane</i>	8	X				10	X			10	X			
	<i>Médiane</i>	8	3				10	2			10	3			
	<i>Ecart type</i>	8	0,66				10	0,60			10	0,00			
Cancer de l'endomètre	<i>Nombre</i>	8	0	6	0	2	10	9	0	1	8	4	0	0	4
		8	0,00	0,75	0,00	0,25	10	0,90	0,00	0,10	8	1,00	0,00	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	8	0	6	6	8	10	9	9	10	8	4	4	4	
	<i>Moyenne</i>	8	1,50				10	1,80			8	3,00			
	<i>Classe médiane</i>	8		X			10	X			8	X			
	<i>Médiane</i>	8	2				10	2			8	3			
	<i>Ecart type</i>	8	0,87				10	0,60			8	0,00			
Cancer des ovaires	<i>Nombre</i>	8	0	6	0	2	10	9	0	1	8	4	1	0	3
		8	0,00	0,75	0,00	0,25	10	0,90	0,00	0,10	8	0,80	0,20	0,20	
	<i>Eff cumulé</i>	8	0	6	6	8	10	9	9	10	8	4	5	5	
	<i>Moyenne</i>	8	1,50				10	1,80			8	2,80			
	<i>Classe médiane</i>	8		X			10	X			8	X			
	<i>Médiane</i>	8	2				10	2			8	3			
	<i>Ecart type</i>	8	0,87				10	0,60			8	0,40			
Cancer de la thyroïde	<i>Nombre</i>	8	4	0	0	4	8	7	0	1	10	8	0	0	2
		8	0,50	0,00	0,00	0,50	8	0,88	0,00	0,13	10	1,00	0,00	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	8	4	4	4	8	8	7	7	8	10	8	8	8	
	<i>Moyenne</i>	8	1,50				8	1,75			10	3,00			
	<i>Classe médiane</i>	8			X		8	X			10	X			
	<i>Médiane</i>	8	1,5				8	2			10	3			
	<i>Ecart type</i>	8	1,50				8	0,66			10	0,00			
Cancer du côlon	<i>Nombre</i>	8	0	0	1	7	10	9	0	1	8	5	1	0	2
		8	0,00	0,00	0,13	0,88	10	0,90	0,00	0,10	8	0,83	0,17	0,17	
	<i>Eff cumulé</i>	8	0	0	1	8	10	9	9	10	8	5	6	6	
	<i>Moyenne</i>	8	0,13				10	1,80			8	2,83			
	<i>Classe médiane</i>	8			X		10	X			8	X			
	<i>Médiane</i>	8	0				10	2			8	3			
	<i>Ecart type</i>	8	0,33				10	0,60			8	0,37			
Cancer du poumon	<i>Nombre</i>	8	0	0	1	7	10	9	0	1	8	6	0	0	2
		8	0,00	0,00	0,13	0,88	10	0,90	0,00	0,10	8	1,00	0,00	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	8	0	0	1	8	10	9	9	10	8	6	6	6	
	<i>Moyenne</i>	8	0,13				10	1,80			8	3,00			

	Classe médiane	8				X	10	X			8	X			
	Médiane	8	0				10	2			8	3			
	Ecart type	8	0,33				10	0,60			8	0,00			
9- Troubles métaboliques			3	2	1	0		2	1	0		3	2	1	0
Surpoids et obésité	Nombre	14	13	1	0	0	16	1	15	0	24	24	0	0	0
		14	0,93	0,07	0,00	0,00	16	0,06	0,94	0,00	24	1,00	0,00	0,00	
	Eff cumulé	14	13	14	14	14	16	1	16	16	24	24	24	24	
	Moyenne	14	2,93				16	1,06			24	3,00			
	Classe médiane	14	X				16		X		24	X			
	Médiane	14	3				16	1			24	3			
Diabète de type 1	Ecart type	14	0,26				16	0,24			24	0,00			
	Nombre	14	0	2	11	1	14	2	12	0	14	11	1	0	2
		14	0,00	0,14	0,79	0,07	14	0,14	0,86	0,00	14	0,92	0,08	0,00	
	Eff cumulé	14	0	2	13	14	14	2	14	14	14	11	12	12	
	Moyenne	14	1,07				14	1,14			14	2,92			
	Classe médiane	14			X		14		X		14	X			
Diabète de type 2	Médiane	14	1				14	1			14	3			
	Ecart type	14	0,46				14	0,35			14	0,28			
	Nombre	14	3	11	0	0	14	2	12	0	24	23	1	0	0
		14	0,21	0,79	0,00	0,00	14	0,14	0,86	0,00	24	0,96	0,04	0,00	
	Eff cumulé	14	3	14	14	14	14	2	14	14	24	23	24	24	
	Moyenne	14	2,21				14	1,14			24	2,96			
Maladies cardiovasculaires	Classe médiane	14		X			14		X		24	X			
	Médiane	14	2				14	1			24	3			
	Ecart type	14	0,41				14	0,35			24	0,20			
	Nombre	14	0	9	5	0	16	13	3	0	16	16	0	0	0
		14	0,00	0,64	0,36	0,00	16	0,81	0,19	0,00	16	1,00	0,00	0,00	
	Eff cumulé	14	0	9	14	14	16	13	16	16	16	16	16	16	
Syndrome métabolique	Moyenne	14	1,64				16	1,81			16	3,00			
	Classe médiane	14			X		16		X		16	X			
	Médiane	14	2				16	2			16	3			
	Ecart type	14	0,48				16	0,39			16	0,00			
	Nombre	14	2	12	0	0	14	1	13	0	24	23	0	0	1
		14	0,14	0,86	0,00	0,00	14	0,07	0,93	0,00	24	1,00	0,00	0,00	
Stéatose hépatique non alcoolique	Eff cumulé	14	2	14	14	14	14	1	14	14	24	23	23	23	
	Moyenne	14	2,14				14	1,07			24	3,00			
	Classe médiane	14			X		14		X		24	X			
	Médiane	14	2				14	1			24	3			
	Ecart type	14	0,35				14	0,26			24	0,00			
	Nombre	14	0	13	0	1	14	1	13	0	16	13	0	0	3
10- Troubles u système immunitaire		14	0,00	0,93	0,00	0,07	14	0,07	0,93	0,00	16	1,00	0,00	0,00	
	Eff cumulé	14	0	13	13	14	14	1	14	14	16	13	13	13	
	Moyenne	14	1,86				14	1,07			16	3,00			
	Classe médiane	14			X		14		X		16	X			
	Médiane	14	2				14	1			16	3			
	Ecart type	14	0,52				14	0,26			16	0,00			
10- Troubles u système immunitaire			3	2	1	0		2	1	0		3	2	1	0
Allergies	Nombre	3	0	1	1	1	3	0	3	0	4	4	0	0	0
		3	0,00	0,33	0,33	0,33	3	0,00	1,00	0,00	4	1,00	0,00	0,00	
	Eff cumulé	3	0	1	2	3	3	0	3	3	4	4	4	4	
	Moyenne	3	1,00				3	1,00			4	3,00			
Classe médiane	3			X		3		X		4	X				

	<i>Médiane</i>	3	1				3	1			4	3				
	<i>Ecart type</i>	3	0,82				3	0,00			4	0,00				
Maladie thyroïdienne auto-immune	<i>Nombre</i>	3	1	0	0	2	3	0	3	0	3	2	1	0	0	
	<i>Eff cumulé</i>	3	0,33	0,00	0,00	0,67	3	0,00	1,00	0,00	3	0,67	0,33	0,00		
	<i>Moyenne</i>	3	1,00	1	1	3	3	0	1	1	3	2	3	3		
	<i>Classe médiane</i>	3				X	3		X		3	X				
	<i>Médiane</i>	3	0				3	1			3	3				
	<i>Ecart type</i>	3	1,41				3	0,00			3	0,47				
		<i>Nombre</i>	3	0	2	0	1	3	0	3	0	3	3	0	0	0
Asthme	<i>Eff cumulé</i>	3	0,00	0,67	0,00	0,33	3	0,00	1,00	0,00	3	1,00	0,00	0,00		
	<i>Moyenne</i>	3	1,33				3	1,00			3	3,00				
	<i>Classe médiane</i>	3				X	3		X		3	X				
	<i>Médiane</i>	3	2				3	1			3	3				
	<i>Ecart type</i>	3	0,94				3	0,00			3	0,00				
		<i>Nombre</i>	3	0	2	0	1	3	0	3	0	3	3	0	0	0
	Lymphomes et leucémies chez l'enfant	<i>Eff cumulé</i>	3	0,00	0,67	0,00	0,33	3	0,00	1,00	0,00	3	1,00	0,00	0,00	
<i>Moyenne</i>		3	1,33				3	1,00			3	3,00				
<i>Classe médiane</i>		3				X	3		X		3	X				
<i>Médiane</i>		3	2				3	1			3	3				
<i>Ecart type</i>		3	0,94				3	0,00			3	0,00				
		<i>Nombre</i>	3	0	2	0	1	3	0	3	0	3	2	1	0	0
Troubles hématopoïétiques et malignités		<i>Eff cumulé</i>	3	0,00	0,67	0,00	0,33	3	0,00	1,00	0,00	3	0,67	0,33	0,00	
	<i>Moyenne</i>	3	1,33				3	1,00			3	2,67				
	<i>Classe médiane</i>	3				X	3		X		3	X				
	<i>Médiane</i>	3	2				3	1			3	3				
	<i>Ecart type</i>	3	0,94				3	0,00			3	0,47				

Annexe VII. Résultats du questionnaire sociétal

	Nombre de répondants (au tour où le consensus a été obtenu pour cette question)	La population française est préoccupée par la survenue de cet effet sanitaire en population générale				Les actions d'information relatives à cet effet sanitaire devraient être plus importantes				Les actions de prévention relatives à cet effet sanitaire devraient être plus importantes				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				Vous et votre organisme êtes intéressés par la mise en place d'une surveillance épidémiologique de cet effet sanitaire en France									
		Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord						
1- Santé reproductive chez la femme		3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0	3	2	1	0		
Endométriose	Nombre	5	5	0	0	0	5	4	1	0	0	5	5	0	0	0	18	16	2	0	0	18	18	0	0	0	
	Eff cumulé	5	1,00	0,00	0,00	0,00	5	0,80	0,20	0,00	0,00	5	1,00	0,00	0,00	0,00	18	0,90	0,10	0,00	0,00	18	1,00	0,00	0,00	0,00	
	Moyenne	5	3,00				5	2,80				5	3,00				18	2,90				18	3,00				
	Classe médiane	5	X				5	X				5	X				18	X				18	X				
	Médiane	5	3				5	3				5	3				18	3				18	3				
	Ecart type	5	0,00				5	0,40				5	0,00				18	0,30				18	0,00				
Fibrome utérin	Nombre	4	1	2	1	0	4	2	1	1	0	4	0	4	0	0	4	2	1	1	0	4	2	1	1	0	
	Eff cumulé	4	0,25	0,50	0,25	0,00	4	0,50	0,25	0,25	0,00	4	0,00	1,00	0,00	0,00	4	0,50	0,25	0,25	0,00	4	0,50	0,25	0,25	0,00	
	Moyenne	4	2,00				4	2,25				4	2,00				4	2,25				4	2,25				
	Classe médiane	4		X			4		X			4		X			4		X			4		X			
	Médiane	4	2				4	2				4	2				4	2				4	2				
	Ecart type	4	0,71				4	0,83				4	0,00				4	0,83				4	0,83				
Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)	Nombre	4	1	2	1	0	5	4	0	1	0	4	1	3	0	0	5	4	1	0	0	5	4	0	1	0	
	Eff cumulé	4	0,25	0,50	0,25	0,00	5	0,80	0,00	0,20	0,00	4	0,25	0,75	0,00	0,00	5	0,80	0,20	0,00	0,00	5	0,80	0,00	0,20	0,00	
	Moyenne	4	2,00				5	2,60				4	2,25				5	2,80				5	2,60				
	Classe médiane	4		X			5	X				4		X			5	X				5	X				
	Médiane	4	2				5	3				4	2				5	3				5	3				
	Ecart type	4	0,71				5	0,80				4	0,43				5	0,40				5	0,80				
Cycle menstruel irrégulier	Nombre	4	2	2	0	0	4	2	2	0	0	4	0	4	0	0	4	2	2	0	0	4	2	1	1	0	
	Eff cumulé	4	1	1	0	0	4	0,50	0,50	0,00	0,00	4	0,00	1,00	0,00	0,00	4	0,50	0,50	0,00	0,00	4	0,50	0,25	0,25	0,00	
	Moyenne	4	2	4	4	4	4	2	4	4	4	4	0	4	4	4	4	2	4	4	4	4	2	3	4	4	
	Classe médiane	4		X			4		X			4		X			4		X			4		X			
	Médiane	4	2,5				4	2,5				4	2				4	2,5				4	2,5				
	Ecart type	4	1				4	0,50				4	0,00				4	0,50				4	0,83				
Insuffisance ovarienne précoce (IOP)	Nombre	4	2	1	1	0	4	2	1	1	0	4	2	2	0	0	4	2	2	0	0	4	2	1	1	0	
	Eff cumulé	4	0,50	0,25	0,25	0,00	4	0,50	0,25	0,25	0,00	4	0,50	0,50	0,00	0,00	4	0,50	0,50	0,00	0,00	4	0,50	0,25	0,25	0,00	
	Moyenne	4	2,25				4	2,25				4	2,50				4	2,50				4	2,25				
	Classe médiane	4		X			4		X			4		X			4		X			4		X			
	Médiane	4	2				4	2				4	2,5				4	2,5				4	2,5				
	Ecart type	4	0,83				4	0,83				4	0,50				4	0,50				4	0,83				
Age avancé de la ménopause	Nombre	4	2	2	0	0	4	2	2	0	0	4	2	2	0	0	4	2	1	1	0	4	2	2	0	0	
	Eff cumulé	4	0,50	0,50	0,00	0,00	4	0,50	0,50	0,00	0,00	4	0,50	0,50	0,00	0,00	4	0,50	0,25	0,25	0,00	4	0,50	0,50	0,00	0,00	
	Moyenne	4	2	4	4	4	4	2	4	4	4	4	2	4	4	4	4	2	3	4	4	4	2	4	4	4	
	Classe médiane	4		X			4		X			4		X			4		X			4		X			
	Médiane	4	2,5				4	2,5				4	2,5				4	2,5				4	2,5				

	<i>Ecart type</i>	4	0,50				4	0,50				4	0,50				4	0,83				4	0,50				
Diabète gestationnel	<i>Nombre</i>	4	2	1	1	0	4	2	1	1	0	4	2	2	0	0	4	5	0	0	0	4	5	0	0	0	0
		4	0,50	0,25	0,25	0,00	4	0,50	0,25	0,25	0,00	4	0,50	0,50	0,00	0,00	5	1,00	0,00	0,00	0,00	5	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<i>Eff cumulé</i>	4	2	3	4	4	4	2	3	4	4	4	2	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	<i>Moyenne</i>	4	2,25				4	2,25				4	2,50				5	3,00				5	3,00				
	<i>Classe médiane</i>	4		X			4		X			4		X			5	X				5	X				
	<i>Médiane</i>	4	2,5				4	2,5				4	2,5				5	3				5	3				
	<i>Ecart type</i>	4	0,83				4	0,83			4	0,50				5	0,00				5	0,00					
2-Santé reproductive chez l'homme			3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0	
Cryptorchidies	<i>Nombre</i>	3	2	0	1	0	4	4	0	0	0	3	2	1	0	0	18	15	3	0	0	18	15	0	3	0	
		3	0,67	0,00	0,33	0,00	4	1,00	0,00	0,00	0,00	3	0,67	0,33	0,00	0,00	18	0,86	0,14	0,00	0,00	18	0,86	0,00	0,14	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	3	2	2	3	3	4	4	4	4	4	3	2	3	3	3	18	15	18	18	18	18	15	15	18	18	
	<i>Moyenne</i>	3	2,33				4	3,00				3	2,67				18	2,86				18	2,71				
	<i>Classe médiane</i>	3	X				4	X				3	X				18	X				18	X				
	<i>Médiane</i>	3	3				4	3				3	3				18	3				18	3				
	<i>Ecart type</i>	3	0,94				4	0,00			3	0,47				18	0,35				18	0,70					
Hypospadias	<i>Nombre</i>	3	2	0	0	1	4	4	0	0	0	3	1	2	0	0	18	15	3	0	0	18	15	0	3	0	
		3	0,67	0,00	0,00	0,33	4	1,00	0,00	0,00	0,00	3	0,33	0,67	0,00	0,00	18	0,86	0,14	0,00	0,00	18	0,86	0,00	0,14	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	3	2	2	2	3	4	4	4	4	4	3	1	3	3	3	18	15	18	18	18	18	15	15	18	18	
	<i>Moyenne</i>	3	2,00				4	3,00				3	2,33				18	2,86				18	2,71				
	<i>Classe médiane</i>	3	X				4	X				3	X		X		18	X				18	X				
	<i>Médiane</i>	3	3				4	3				3	2				18	3				18	3				
	<i>Ecart type</i>	3	1,41				4	0,00			3	0,47				18	0,35				18	0,70					
Altération de la qualité du sperme	<i>Nombre</i>	18	18	0	0	0	18	15	3	0	0	18	15	3	0	0	3	2	0	1	0	18	15	0	3	0	
		18	1,00	0,00	0,00	0,00	18	0,86	0,14	0,00	0,00	18	0,86	0,14	0,00	0,00	3	0,67	0,00	0,33	0,00	18	0,86	0,00	0,14	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	18	18	18	18	18	18	15	18	18	18	18	15	18	18	18	3	2	2	3	3	18	15	15	18	18	
	<i>Moyenne</i>	18	3,00				18	2,86				18	2,86				3	2,33				18	2,71				
	<i>Classe médiane</i>	18	X				18	X				18	X				3	X				18	X				
	<i>Médiane</i>	18	3				18	3				18	3				3	3				18	3				
	<i>Ecart type</i>	18	0,00				18	0,35			18	0,35				3	0,94				18	0,70					
Cancer du testicule	<i>Nombre</i>	3	2	1	0	0	4	4	0	0	0	4	4	0	0	0	18	18	0	0	0	4	4	0	0	0	
		3	0,67	0,33	0,00	0,00	4	1,00	0,00	0,00	0,00	4	1,00	0,00	0,00	0,00	18	1,00	0,00	0,00	0,00	4	1,00	0,00	0,00	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	3	2	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	18	18	18	18	18	4	4	4	4	4	
	<i>Moyenne</i>	3	2,67				4	3,00				4	3,00				18	3,00				4	3,00				
	<i>Classe médiane</i>	3	X				4	X				4	X				18	X				4	X				
	<i>Médiane</i>	3	3				4	3				4	3				18	3				4	3				
	<i>Ecart type</i>	3	0,47				4	0,00			4	0,00				18	0,00				4	0,00					
Dysfonction érectile	<i>Nombre</i>	3	1	1	1	0	3	2	0	1	0	3	2	0	1	0	3	2	1	0	0	3	1	1	1	0	
		3	0,33	0,33	0,33	0,00	3	0,67	0,00	0,33	0,00	3	0,67	0,00	0,33	0,00	3	0,67	0,33	0,00	0,00	3	0,33	0,33	0,33	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	3	1	2	3	3	3	2	2	3	3	3	2	2	3	3	3	2	3	3	3	3	1	2	3	3	
	<i>Moyenne</i>	3	2,00				3	2,33				3	2,33				3	2,67				3	2,00				
	<i>Classe médiane</i>	3		X			3	X				3	X				3	X				3		X			
	<i>Médiane</i>	3	2				3	3				3	3				3	3				3	2				
	<i>Ecart type</i>	3	0,82				3	0,94			3	0,94				3	0,47				3	0,82					
Hyperplasie prostatique bénigne (HPB)	<i>Nombre</i>	3	0	2	1	0	3	2	0	1	0	3	2	0	1	0	3	2	0	1	0	3	2	0	1	0	
		3	0,00	0,67	0,33	0,00	3	0,67	0,00	0,33	0,00	3	0,67	0,00	0,33	0,00	3	0,67	0,00	0,33	0,00	3	0,67	0,00	0,33	0,00	
	<i>Eff cumulé</i>	3	0	2	3	3	3	2	2	3	3	3	2	2	3	3	3	2	2	3	3	3	2	2	3	3	
	<i>Moyenne</i>	3	1,67				3	2,33				3	2,33				3	2,33				3	2,33				
	<i>Classe médiane</i>	3		X			3	X				3	X				3	X				3	X				
	<i>Médiane</i>	3	2				3	3				3	3				3	3				3	3				
	<i>Ecart type</i>	3	0,47				3	0,94			3	0,94				3	0,94				3	0,94					

3- Santé reproductive sans distinction de sexe																										
		3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0	
Puberté précoce	Nombre	18	16	2	0	0	18	16	2	0	0	18	16	2	0	0	18	15	3	0	0	18	15	3	0	0
		18	0,91	0,09	0,00	0,00	18	0,91	0,09	0,00	0,00	18	0,91	0,09	0,00	0,00	18	0,82	0,18	0,00	0,00	18	0,82	0,18	0,00	0,00
	Eff cumulé	18	16	18	18	18	18	16	18	18	18	18	16	18	18	18	18	15	18	18	18	18	15	18	18	18
	Moyenne	18	2,91				18	2,91				18	2,91				18	2,82				18	2,82			
	Classe médiane	18	X																							
	Médiane	18	3				18	3				18	3				18	3				18	3			
Ecart type	18	0,29				18	0,29				18	0,29				18	0,39				18	0,39				
Altération du sexe ratio à la naissance	Nombre	6	0	1	5	0	6	0	2	4	0	6	2	1	2	0	6	0	1	5	0	7	6	1	0	0
		6	0,00	0,20	0,80	0,00	6	0,00	0,40	0,60	0,00	6	0,40	0,20	0,40	0,00	6	0,00	0,20	0,80	0,00	7	0,86	0,14	0,00	0,00
	Eff cumulé	6	0	1	6	6	6	0	2	6	6	6	2	4	6	6	6	0	1	6	6	7	6	7	7	7
	Moyenne	6	1,20				6	1,40				6	2,00				6	1,20				7	2,86			
	Classe médiane	6			X		6			X		6			X		6			X		7	X			
	Médiane	6	1				6	1				6	2				6	1				7	3			
Ecart type	6	0,40				6	0,49				6	0,89				6	0,40				7	0,35				
Issues défavorables de grossesse	Nombre	7	6	1	0	0	18	16	2	0	0	18	15	3	0	0	18	15	3	0	0	7	7	0	0	0
		7	0,86	0,14	0,00	0,00	18	0,91	0,09	0,00	0,00	18	0,82	0,18	0,00	0,00	18	0,82	0,18	0,00	0,00	7	1,00	0,00	0,00	0,00
	Eff cumulé	7	6	7	7	7	18	16	18	18	18	18	15	18	18	18	18	15	18	18	18	7	7	7	7	7
	Moyenne	7	2,86				18	2,91				18	2,82				18	2,82				7	3,00			
	Classe médiane	7	X				18	X				18	X				18	X				7	X			
	Médiane	7	3				18	3				18	3				18	3				7	3			
Ecart type	7	0,35				18	0,29				18	0,39				18	0,39				7	0,00				
Diminution de la fécondité	Nombre	18	15	0	3	0	6	4	0	2	0	6	4	1	1	0	6	4	0	2	0	6	4	0	2	0
		18	0,82	0,00	0,18	0,00	6	0,60	0,00	0,40	0,00	6	0,60	0,20	0,20	0,00	6	0,60	0,00	0,40	0,00	6	0,60	0,00	0,40	0,00
	Eff cumulé	18	15	15	18	18	6	4	4	6	6	6	4	5	6	6	6	4	4	6	6	6	4	4	6	6
	Moyenne	18	2,64				6	2,20				6	2,40				6	2,20				6	2,20			
	Classe médiane	18	X				6	X				6	X				6	X				6	X			
	Médiane	18	3				6	3				6	3				6	3				6	3			
Ecart type	18	0,77				6	0,98				6	0,80				6	0,98				6	0,98				
Infertilité	Nombre	18	16	2	0	0	18	16	2	0	0	18	16	2	0	0	18	16	2	0	0	18	15	3	0	0
		18	0,91	0,09	0,00	0,00	18	0,91	0,09	0,00	0,00	18	0,91	0,09	0,00	0,00	18	0,91	0,09	0,00	0,00	18	0,82	0,18	0,00	0,00
	Eff cumulé	18	16	18	18	18	18	16	18	18	18	18	16	18	18	18	18	16	18	18	18	18	15	18	18	18
	Moyenne	18	2,91				18	2,91				18	2,91				18	2,91				18	2,82			
	Classe médiane	18		X			18	X																		
	Médiane	18	3				18	3				18	3				18	3				18	3			
Ecart type	18	0,29				18	0,29				18	0,29				18	0,29				18	0,39				
Variation intersexe (VI)	Nombre	6	0	1	5	0	6	0	1	5	0	6	0	4	2	0	6	5	0	1	0	6	0	5	1	0
		6	0,00	0,20	0,80	0,00	6	0,00	0,20	0,80	0,00	6	0,00	0,60	0,40	0,00	6	0,80	0,00	0,20	0,00	6	0,00	0,80	0,20	0,00
	Eff cumulé	6	0	1	6	6	6	0	1	6	6	6	0	4	6	6	6	5	5	6	6	6	0	5	6	6
	Moyenne	6	1,20				6	1,20				6	1,60				6	2,60				6	1,80			
	Classe médiane	6		X			6	X				6	X				6	X				6	X			
	Médiane	6	1				6	1				6	2				6	3				6	2			
Ecart type	6	0,40				6	0,40				6	0,49				6	0,80				6	0,40				
4- Troubles thyroïde																										
Hyperthyroïdie	Nombre	7	5	2	0	0	7	5	2	0	0	7	6	0	1	1	10	8	2	0	0	7	6	1	0	0
		7	0,71	0,29	0,00	0,00	7	0,71	0,29	0,00	0,00	7	0,80	0,00	0,10	0,10	10	0,80	0,20	0,00	0,00	7	0,86	0,14	0,00	0,00
	Eff cumulé	7	5	7	7	7	7	5	7	7	7	7	6	6	6	7	10	8	10	10	10	7	6	7	7	7
	Moyenne	7	2,71				7	2,71				7	2,50				10	2,80				7	2,86			
	Classe médiane	7	X				7	X				7	X				10	X				7	X			
	Médiane	7	3				7	3				7	3				10	3				7	3			
Ecart type	7	0,45				7	0,45				7	1,02				10	0,40				7	0,35				

Hypothyroïdie	Nombre	10	2	8	0	0	7	1	6	0	0	7	6	0	1	1	10	9	1	0	0	7	6	1	0	0
		10	0,20	0,80	0,00	0,00	7	0,14	0,86	0,00	0,00	7	0,80	0,00	0,10	0,10	10	0,90	0,10	0,00	0,00	7	0,86	0,14	0,00	0,00
	Eff cumulé	10	2	10	10	10	7	1	7	7	7	7	6	6	6	7	10	9	10	10	10	7	6	7	7	7
	Moyenne	10	2,20				7	2,14				7	2,50				10	2,90				7	2,86			
	Classe médiane	10		X			7		X			7	X				10	X				7	X			
	Médiane	10	2				7	2				7	3				10	3				7	3			
Ecart type	10	0,40				7	0,35				7	1,02				10	0,30				7	0,35				
Hypothyroïdie et hyperthyroïdie subclinique	Nombre	7	0	2	5	0	7	1	6	0	0	7	5	2	0	0	7	5	1	1	0	7	5	0	2	0
		7	0,00	0,29	0,71	0,00	7	0,14	0,86	0,00	0,00	7	0,71	0,29	0,00	0,00	7	0,71	0,14	0,14	0,00	7	0,71	0,00	0,29	0,00
	Eff cumulé	7	0	2	7	7	7	1	7	7	7	7	5	7	7	7	7	5	6	7	7	7	5	5	7	7
	Moyenne	7	1,29				7	2,14				7	2,71				7	2,57				7	2,43			
	Classe médiane	7			X		7		X			7	X				7	X				7	X			
	Médiane	7	1				7	2				7	3				7	3				7	3			
Ecart type	7	0,45				7	0,35				7	0,45				7	0,73				7	0,90				
5-Troubles du neurodéveloppement			3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0
Troubles du comportement	Nombre	6	4	2	0	0	12	10	0	2	0	6	4	2	0	0	8	7	1	0	0	6	4	1	1	0
		6	0,67	0,33	0,00	0,00	12	0,83	0,00	0,17	0,00	6	0,67	0,33	0,00	0,00	8	0,88	0,13	0,00	0,00	6	0,67	0,17	0,17	0,00
	Eff cumulé	6	4	6	6	6	12	10	10	12	12	6	4	6	6	6	8	7	8	8	8	6	4	5	6	6
	Moyenne	6	2,67				12	2,67				6	2,67				8	2,88				6	2,50			
	Classe médiane	6	X				12	X				6	X				8	X				6	X			
	Médiane	6	3				12	3				6	3				8	3				6	3			
Ecart type	6	0,47				12	0,75				6	0,47				8	0,33				6	0,76				
Déficit intellectuel -Diminution des points de quotient intellectuel (QI)	Nombre	6	4	1	1	0	6	4	1	1	0	6	4	2	0	0	6	5	1	0	0	6	4	2	0	0
		6	0,67	0,17	0,17	0,00	6	0,67	0,17	0,17	0,00	6	0,67	0,33	0,00	0,00	6	0,83	0,17	0,00	0,00	6	0,67	0,33	0,00	0,00
	Eff cumulé	6	4	5	6	6	6	4	5	6	6	6	4	6	6	6	6	5	6	6	6	6	4	6	6	6
	Moyenne	6	2,50				6	2,50				6	2,67				6	2,83				6	2,67			
	Classe médiane	6	X				6	X				6	X				6	X				6	X			
	Médiane	6	3				6	3				6	3				6	3				6	3			
Ecart type	6	0,76				6	0,76				6	0,47				6	0,37				6	0,47				
Troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)	Nombre	6	5	1	0	0	12	10	0	2	0	12	10	2	0	0	12	10	2	0	0	8	7	1	0	0
		6	0,83	0,17	0,00	0,00	12	0,83	0,00	0,17	0,00	12	0,83	0,17	0,00	0,00	12	0,83	0,17	0,00	0,00	8	0,88	0,13	0,00	0,00
	Eff cumulé	6	5	6	6	6	12	10	10	12	12	12	10	12	12	12	12	10	12	12	12	8	7	8	8	8
	Moyenne	6	2,83				12	2,67				12	2,83				12	2,83				8	2,88			
	Classe médiane	6	X				12	X				12	X				12	X				8	X			
	Médiane	6	3				12	3				12	3				12	3				8	3			
Ecart type	6	0,37				12	0,75				12	0,37				12	0,37				8	0,33				
Paralysie cérébrale	Nombre	6	4	0	2	0	6	5	0	1	0	6	5	0	1	0	12	11	1	0	0	6	4	1	1	0
		6	0,67	0,00	0,33	0,00	6	0,83	0,00	0,17	0,00	6	0,83	0,00	0,17	0,00	12	0,92	0,08	0,00	0,00	6	0,67	0,17	0,17	0,00
	Eff cumulé	6	4	4	6	6	6	5	5	6	6	6	5	5	6	6	12	11	12	12	12	6	4	5	6	6
	Moyenne	6	2,33				6	2,67				6	2,67				12	2,92				6	2,50			
	Classe médiane	6	X				6	X				6	X				12	X				6	X			
	Médiane	6	3				6	3				6	3				12	3				6	3			
Ecart type	6	0,94				6	0,75				6	0,75				12	0,28				6	0,76				
Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	Nombre	12	12	0	0	0	12	10	0	2	0	12	10	2	0	0	12	12	0	0	0	6	5	1	0	0
		12	1,00	0,00	0,00	0,00	12	0,83	0,00	0,17	0,00	12	0,83	0,17	0,00	0,00	12	1,00	0,00	0,00	0,00	6	0,83	0,17	0,00	0,00
	Eff cumulé	12	12	12	12	12	12	10	10	12	12	12	10	12	12	12	12	12	12	12	12	6	5	6	6	6
	Moyenne	12	3,00				12	2,67				12	2,83				12	3,00				6	2,83			
	Classe médiane	12	X				12	X				12	X				12			X		6	X			
	Médiane	12	3				12	3				12	3				12	3				6	3			
Ecart type	12	0,00				12	0,75				12	0,37				12	0,00				6	0,37				

Maladies neurodégénératives chez l'adulte : Alzheimer et Parkinson	Nombre	6	5	0	0	1	6	5	0	0	1	6	6	0	0	0	6	5	2	0	0	8	7	1	0	0
		6	0,83	0,00	0,00	0,17	6	0,83	0,00	0,00	0,17	6	1,00	0,00	0,00	0,00	6	0,75	0,25	0,00	0,00	8	0,88	0,13	0,00	0,00
	Eff cumulé	6	5	5	5	6	6	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	8	7	8	8	8
	Moyenne	6	2,50				6	2,50				6	3,00				6	2,75				8	2,88			
	Classe médiane	6	X				6	X				6	X				6	X				8	X			
	Médiane	6	3				6	3				6	3				6	3				8	3			
Ecart type	6	1,12				6	1,12				6	0,00				6	0,43				8	0,33				
6- Cancers hormono-dépendants			3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0
Cancer du sein	Nombre	9	8	1	0	0	9	8	0	1	0	9	8	1	0	0	9	8	1	0	0	9	8	1	0	0
		9	0,89	0,11	0,00	0,00	9	0,89	0,00	0,11	0,00	9	0,89	0,11	0,00	0,00	9	0,89	0,11	0,00	0,00	9	0,89	0,11	0,00	0,00
	Eff cumulé	9	8	9	9	9	9	8	8	9	9	9	8	9	9	9	9	8	9	9	9	9	8	9	9	9
	Moyenne	9	2,89				9	2,78				9	2,89				9	2,89				9	2,89			
	Classe médiane	9	X				9	X				9	X				9	X				9	X			
	Médiane	9	3				9	3				9	3				9	3				9	3			
Ecart type	9	0,31				9	0,63				9	0,31				9	0,31				9	0,31				
Cancer de la prostate	Nombre	9	8	1	0	0	9	8	0	1	0	9	8	1	0	0	7	6	1	0	0	7	6	1	0	0
		9	0,89	0,11	0,00	0,00	9	0,89	0,00	0,11	0,00	9	0,89	0,11	0,00	0,00	7	0,86	0,14	0,00	0,00	7	0,86	0,14	0,00	0,00
	Eff cumulé	9	8	9	9	9	9	8	8	9	9	9	8	9	9	9	7	6	7	7	7	7	6	7	7	7
	Moyenne	9	2,89				9	2,78				9	2,89				7	2,86				7	2,86			
	Classe médiane	9	X				9	X				9	X				7	X				7	X			
	Médiane	9	3				9	3				9	3				7	3				7	3			
Ecart type	9	0,31				9	0,63				9	0,31				7	0,35				7	0,35				
Cancer de l'endomètre	Nombre	6	4	2	0	0	9	9	0	0	0	9	8	1	0	0	9	8	1	0	0	7	6	1	0	0
		6	0,67	0,33	0,00	0,00	9	1,00	0,00	0,00	0,00	9	0,89	0,11	0,00	0,00	9	0,89	0,11	0,00	0,00	7	0,86	0,14	0,00	0,00
	Eff cumulé	6	4	6	6	6	9	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	8	9	9	9	7	6	7	7	7
	Moyenne	6	2,67				9	3,00				9	2,89				9	2,89				7	2,86			
	Classe médiane	6	X				9	X				9	X				9	X				7	X			
	Médiane	6	3				9	3				9	3				9	3				7	3			
Ecart type	6	0,47				9	0,00				9	0,31				9	0,31				7	0,35				
Cancer des ovaires	Nombre	6	4	2	0	0	9	9	0	0	0	9	8	1	0	0	9	8	1	0	0	7	6	1	0	0
		6	0,67	0,33	0,00	0,00	9	1,00	0,00	0,00	0,00	9	0,89	0,11	0,00	0,00	9	0,89	0,11	0,00	0,00	7	0,86	0,14	0,00	0,00
	Eff cumulé	6	4	6	6	6	9	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	8	9	9	9	7	6	7	7	7
	Moyenne	6	2,67				9	3,00				9	2,89				9	2,89				7	2,86			
	Classe médiane	6	X				9	X				9	X				9	X				7	X			
	Médiane	6	3				9	3				9	3				9	3				7	3			
Ecart type	6	0,47				9	0,00				9	0,31				9	0,31				7	0,35				
Cancer de la thyroïde	Nombre	7	6	1	0	0	9	8	1	0	0	7	7	0	0	0	6	6	0	0	0	9	8	1	0	0
		7	0,86	0,14	0,00	0,00	9	0,89	0,11	0,00	0,00	7	1,00	0,00	0,00	0,00	6	1,00	0,00	0,00	0,00	9	0,89	0,11	0,00	0,00
	Eff cumulé	7	6	7	7	7	9	8	9	9	9	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6	9	8	9	9	9
	Moyenne	7	2,86				9	2,89				7	3,00				6	3,00				9	2,89			
	Classe médiane	7	X				9	X				7	X				6	X				9	X			
	Médiane	7	3				9	3				7	3				6	3				9	3			
Ecart type	7	0,35				9	0,31				7	0,00				6	0,00				9	0,31				
Cancer du côlon	Nombre	6	5	1	0	0	7	6	0	1	0	7	7	0	0	0	6	6	0	0	0	7	6	1	0	0
		6	0,83	0,17	0,00	0,00	7	0,86	0,00	0,14	0,00	7	1,00	0,00	0,00	0,00	6	1,00	0,00	0,00	0,00	7	0,86	0,14	0,00	0,00
	Eff cumulé	6	5	6	6	6	7	6	6	7	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6	7	6	7	7	7
	Moyenne	6	2,83				7	2,71				7	3,00				6	3,00				7	2,86			
	Classe médiane	6	X				7	X				7	X				6	X				7	X			
	Médiane	6	3				7	3				7	3				6	3				7	3			
Ecart type	6	0,37				7	0,70				7	0,00				6	0,00				7	0,35				
Cancer du poumon	Nombre	7	6	0	0	1	7	6	0	1	0	7	7	0	0	0	6	6	0	0	0	7	6	1	0	0

		7	0,86	0,00	0,00	0,14	7	0,86	0,00	0,14	0,00	7	1,00	0,00	0,00	0,00	6	1,00	0,00	0,00	0,00	7	0,86	0,14	0,00	0,00
	Eff cumulé	7	6	6	6	7	7	6	6	7	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6	7	6	7	7	7
	Moyenne	7	2,57				7	2,71				7	3,00				6	3,00				7	2,86			
	Classe médiane	7	X				7	X				7	X				6	X				7	X			
	Médiane	7	3				7	3				7	3				6	3				7	3			
	Ecart type	7	1,05				7	0,70				7	0,00				6	0,00				7	0,35			
9- Troubles métaboliques			3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0
Surpoids et obésité	Nombre	6	5	1	0	0	8	7	1	0	0	12	12	0	0	0	6	5	1	0	0	12	11	1	0	0
		6	0,83	0,17	0,00	0,00	8	0,88	0,13	0,00	0,00	12	1,00	0,00	0,00	0,00	6	0,83	0,17	0,00	0,00	12	0,92	0,08	0,00	0,00
	Eff cumulé	6	5	6	6	6	8	7	8	8	8	12	12	12	12	12	6	5	6	6	6	12	11	12	12	12
	Moyenne	6	2,83				8	2,88				12	3,00				6	2,83				12	2,92			
	Classe médiane	6	X				8	X				12	X				6	X				12	X			
	Médiane	6	3				8	3				12	3				6	3				12	3			
Ecart type	6	0,37				8	0,33				12	0,00				6	0,37				12	0,28				
Diabète de type 1	Nombre	8	7	0	0	1	6	5	1	0	0	8	7	0	1	0	12	10	2	0	0	12	10	1	1	0
		8	0,88	0,00	0,00	0,13	6	0,83	0,17	0,00	0,00	8	0,88	0,00	0,13	0,00	12	0,83	0,17	0,00	0,00	12	0,83	0,08	0,08	0,00
	Eff cumulé	8	7	7	7	8	6	5	6	6	6	8	7	7	8	8	12	10	12	12	12	12	10	11	12	12
	Moyenne	8	2,63				6	2,83				8	2,75				12	2,83				12	2,75			
	Classe médiane	8	X				6	X				8	X				12	X				12	X			
	Médiane	8	3				6	3				8	3				12	3				12	3			
Ecart type	8	0,99				6	0,37				8	0,66				12	0,37				12	0,60				
Diabète de type 2	Nombre	8	8	0	0	0	12	10	2	0	0	12	12	0	0	0	6	5	1	0	0	12	10	1	1	0
		8	1,00	0,00	0,00	0,00	12	0,83	0,17	0,00	0,00	12	1,00	0,00	0,00	0,00	6	0,83	0,17	0,00	0,00	12	0,83	0,08	0,08	0,00
	Eff cumulé	8	8	8	8	8	12	10	12	12	12	12	12	12	12	12	6	5	6	6	6	12	10	11	12	12
	Moyenne	8	3,00				12	2,83				12	3,00				6	2,83				12	2,75			
	Classe médiane	8	X				12	X				12	X				6	X				12	X			
	Médiane	8	3				12	3				12	3				6	3				12	3			
Ecart type	8	0,00				12	0,37				12	0,00				6	0,37				12	0,60				
Maladies cardiovasculaires	Nombre	8	7	1	0	0	8	7	1	0	0	12	10	1	1	0	12	11	1	0	0	6	5	1	0	0
		8	0,88	0,13	0,00	0,00	8	0,88	0,13	0,00	0,00	12	0,83	0,08	0,08	0,00	12	0,92	0,08	0,00	0,00	6	0,83	0,17	0,00	0,00
	Eff cumulé	8	7	8	8	8	8	7	8	8	8	12	10	11	12	12	12	11	12	12	12	6	5	6	6	6
	Moyenne	8	2,88				8	2,88				12	2,75				12	2,92				6	2,83			
	Classe médiane	8	X				8	X				12	X				12	X				6	X			
	Médiane	8	3				8	3				12	3				12	3				6	3			
Ecart type	8	0,33				8	0,33				12	0,60				12	0,28				6	0,37				
Syndrome métabolique	Nombre	6	4	1	1	0	12	11	0	1	0	12	10	2	0	0	6	5	1	0	0	12	11	1	0	0
		6	0,67	0,17	0,17	0,00	12	0,92	0,00	0,08	0,00	12	0,83	0,17	0,00	0,00	6	0,83	0,17	0,00	0,00	12	0,92	0,08	0,00	0,00
	Eff cumulé	6	4	5	6	6	12	11	11	12	12	12	10	12	12	12	6	5	6	6	6	12	11	12	12	12
	Moyenne	6	2,50				12	2,83				12	2,83				6	2,83				12	2,92			
	Classe médiane	6	X				12	X				12	X				6	X				12	X			
	Médiane	6	3				12	3				12	3				6	3				12	3			
Ecart type	6	0,76				12	0,55				12	0,37				6	0,37				12	0,28				
Stéatose hépatique non alcoolique	Nombre	6	1	3	2	0	6	5	0	1	0	6	3	2	1	0	6	5	1	0	0	6	1	5	0	0
		6	0,17	0,50	0,33	0,00	6	0,83	0,00	0,17	0,00	6	0,50	0,38	0,13	0,00	6	0,83	0,17	0,00	0,00	6	0,17	0,83	0,00	0,00
	Eff cumulé	6	1	4	6	6	6	5	5	6	6	6	3	5	6	6	6	5	6	6	6	6	1	6	6	6
	Moyenne	6	1,83				6	2,67				6	2,38				6	2,83				6	2,17			
	Classe médiane	6		X			6	X				6		X			6	X				6		X		
	Médiane	6	2				6	3				6	2				6	3				6	2			
Ecart type	6	0,69				6	0,75				6	0,70				6	0,37				6	0,37				
10- Troubles du Système immunitaire			3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0		3	2	1	0
Allergies	Nombre	7	6	1	0	0	4	4	0	0	0	7	6	1	0	0	7	6	1	0	0	4	3	1	0	0

		7	0,86	0,14	0,00	0,00	4,00	1,00	0,00	0,00	0,00	7,00	0,86	0,14	0,00	0,00	7,00	0,86	0,14	0,00	0,00	4,00	0,75	0,25	0,00	0,00
	Eff cumulé	7	6	7	7	7	4	4	4	4	4	7	6	7	7	7	7	6	7	7	7	4	3	4	4	4
	Moyenne	7	2,86				4	3,00				7	2,86				7	2,86				4	2,75			
	Classe médiane	7	X				4	X				7	X				7	X				4	X			
	Médiane	7	3				4	3				7	3				7	3				4	3			
Ecart type	7	0,35				4	0,00				7	0,35				7	0,35				4	0,43				
Maladie thyroïdienne auto-immune	Nombre	4	2	2	0	0	4	2	2	0	0	4	3	1	0	0	7	6	1	0	0	4	2	2	0	0
		4	0,50	0,50	0,00	0,00	4,00	0,50	0,50	0,00	0,00	4,00	0,75	0,25	0,00	0,00	7,00	0,86	0,14	0,00	0,00	4,00	0,50	0,50	0,00	0,00
	Eff cumulé	4	2	4	4	4	4	2	4	4	4	4	3	4	4	4	7	6	7	7	7	4	2	4	4	4
	Moyenne	4	2,50				4	2,50				4	2,75				7	2,86				4	2,50			
	Classe médiane	4		X			4		X			4	X				7	X				4		X		
	Médiane	4	2,5				4	2,5				4	3				7	3				4	2,5			
Ecart type	4	0,50				4	0,50				4	0,43				7	0,35				4	0,50				
Asthme	Nombre	7	6	1	0	0	4	3	1	0	0	7	6	1	0	0	7	7	0	0	0	4	4	0	0	0
		7	0,86	0,14	0,00	0,00	4,00	0,75	0,25	0,00	0,00	7,00	0,86	0,14	0,00	0,00	7,00	1,00	0,00	0,00	0,00	4,00	1,00	0,00	0,00	0,00
	Eff cumulé	7	6	7	7	7	4	3	4	4	4	7	6	7	7	7	7	7	7	7	7	4	4	4	4	4
	Moyenne	7	2,86				4	2,75				7	2,86				7	3,00				4	3,00			
	Classe médiane	7	X				4	X				7	X				7	X				4	X			
	Médiane	7	3				4	3				7	3				7	3				4	3			
Ecart type	7	0,35				4	0,43				7	0,35				7	0,00				4	0,00				
Lymphomes et leucémies chez l'enfant	Nombre	7	6	1	0	0	4	3	1	0	0	4	3	1	0	0	7	7	0	0	0	4	4	0	0	0
		7	0,86	0,14	0,00	0,00	4,00	0,75	0,25	0,00	0,00	4,00	0,75	0,25	0,00	0,00	7,00	1,00	0,00	0,00	0,00	4,00	1,00	0,00	0,00	0,00
	Eff cumulé	7	6	7	7	7	4	3	4	4	4	4	3	4	4	4	7	7	7	7	7	4	4	4	4	4
	Moyenne	7	2,86				4	2,75				4	2,75				7	3,00				4	3,00			
	Classe médiane	7	X				4	X				4	X				7	X				4	X			
	Médiane	7	3				4	3				4	3				7	3				4	3			
Ecart type	7	0,35				4	0,43				4	0,43				7	0,00				4	0,00				
Troubles hématopoïétiques et malignités	Nombre	7	6	1	0	0	4	3	1	0	0	4	3	1	0	0	7	7	0	0	0	4	4	0	0	0
		7	0,86	0,14	0,00	0,00	4,00	0,75	0,25	0,00	0,00	4,00	0,75	0,25	0,00	0,00	7,00	1,00	0,00	0,00	0,00	4,00	1,00	0,00	0,00	0,00
	Eff cumulé	7	6	7	7	7	4	3	4	4	4	4	3	4	4	4	7	7	7	7	7	4	4	4	4	4
	Moyenne	7	2,86				4	2,75				4	2,75				7	3,00				4	3,00			
	Classe médiane	7	X				4	X				4	X				7	X				4	X			
	Médiane	7	3				4	3				4	3				7	3				4	3			
Ecart type	7	0,35				4	0,43				4	0,43				7	0,00				4	0,00				

Annexe VIII. Taux de consensus obtenus à l'issue du dernier tour

	Consensus fort	Consensus modéré	Consensus faible	Pas de consensus
Questionnaire scientifique	101 réponses (73 %)	22 réponses (16 %)	13 réponses (9 %)	2 réponses (1,4 %)
Questionnaire sociétal	187 réponses (63 %)	15 réponses (5 %)	92 réponses (31 %)	1 réponse (0,3 %)

Annexe IX. Justifications des réponses

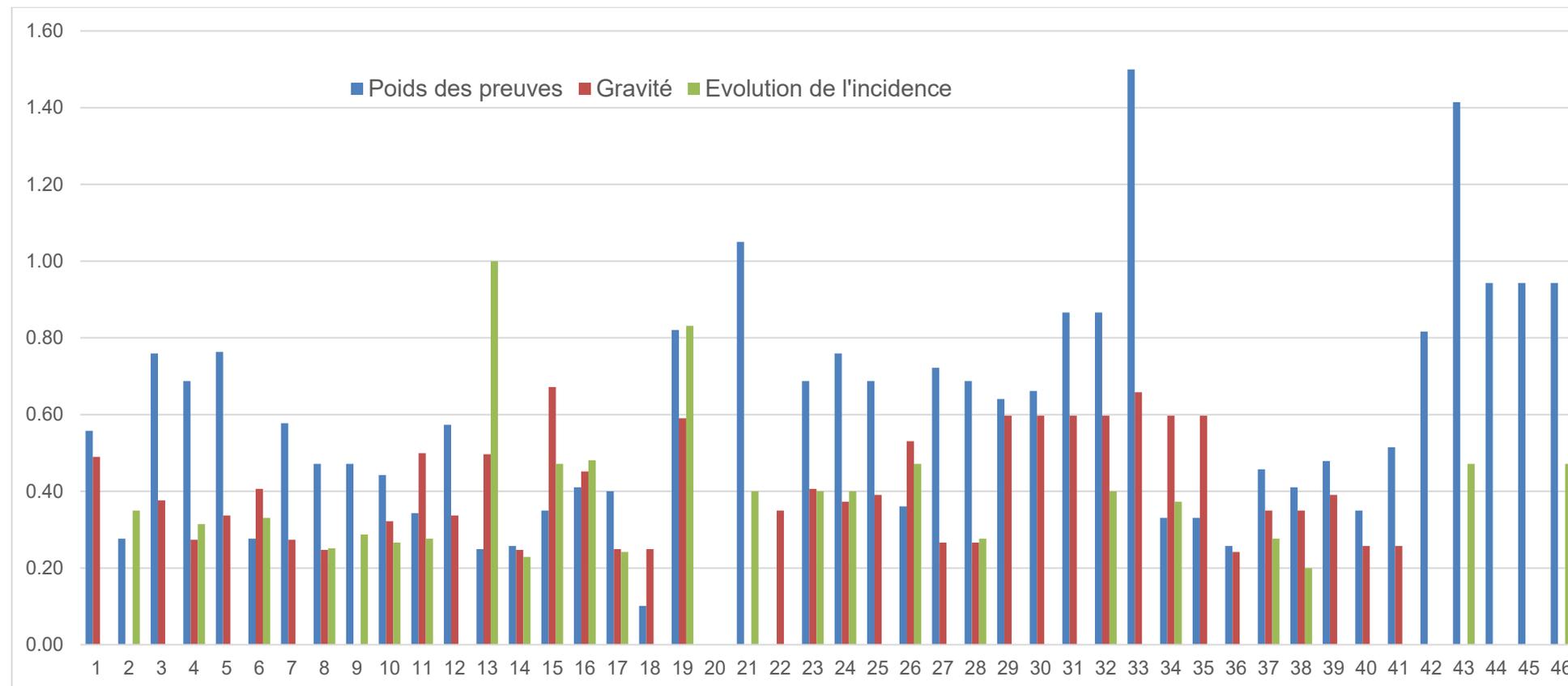
Pour chaque effet sanitaire, les justifications textes des réponses données par les participants qui étaient jugées pertinentes ont été comptabilisées pour toutes les questions du volet scientifique et sociétal, pour chacun des trois tours. Le même comptage a été fait pour les documents pertinents envoyés permettant d'appuyer la réponse des participants (uniquement volet scientifique).

Priorité	Effet sanitaire	Réponse texte	Documents	Total		Effet sanitaire	Réponse texte	Documents	Total
Priorité forte	Cancer du sein	9	0	9	Priorité faible	Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	10	0	10
	Cancer de la prostate	9	0	9		Hypospadias	6	0	6
	Cancer de la thyroïde	5	0	5		Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)	2	4	6
	Endométriose	2	7	9		Cycle menstruel irrégulier	2	2	4
	Cancer de l'endomètre	4	0	4		Hypothyroïdie et hyperthyroïdie subclinique	5	2	7
	Cancer des ovaires	3	0	3		Altération du sexe ratio à la naissance	7	1	8
	Maladies cardiovasculaires	12	1	13		Stéatose hépatique non alcoolique	5	1	6
	Lymphomes et leucémies chez l'enfant	0	0	0		Issues défavorables de grossesse	14	1	15
	Cryptorchidies	7	0	7		Maladies neurodégénératives chez l'adulte : Alzheimer et Parkinson	5	0	5
	Altération de la qualité du sperme	6	1	7		Age avancé de la ménopause	2	2	4
	Puberté précoce	13	1	14		Diabète gestationnel	2	3	5
	Diminution de la fécondité	10	1	11		Hyperthyroïdie	4	1	5
	Infertilité	7	4	11		Diabète de type 1	9	1	10
	Surpoids et obésité	15	1	16		Allergies	0	0	0
Priorité modérée	Cancer du testicule	5	1	6	Non prioritaire	Cancer du côlon	2	0	2
	Insuffisance ovarienne précoce (IOP)	1	2	3		Cancer du poumon	2	0	2
	Troubles du comportement	10	0	10		Troubles hématopoïétiques et malignités	0	0	0
	Déficit intellectuel -Diminution des points de quotient intellectuel (QI)	13	0	13		Fibrome utérin	1	3	4
	Troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)	10	0	10		Paralysie cérébrale	0	0	0
	Diabète de type 2	15	2	17		Maladie thyroïdienne auto-immune	0	0	0
	Syndrome métabolique	12	2	14		Dysfonction érectile	2	0	2
						Hyperplasie prostatique bénigne (HPB)	1	0	1
	Asthme	0	0	0		Hypothyroïdie	4	1	5

Annexe X. Dispersion des réponses des deux questionnaires

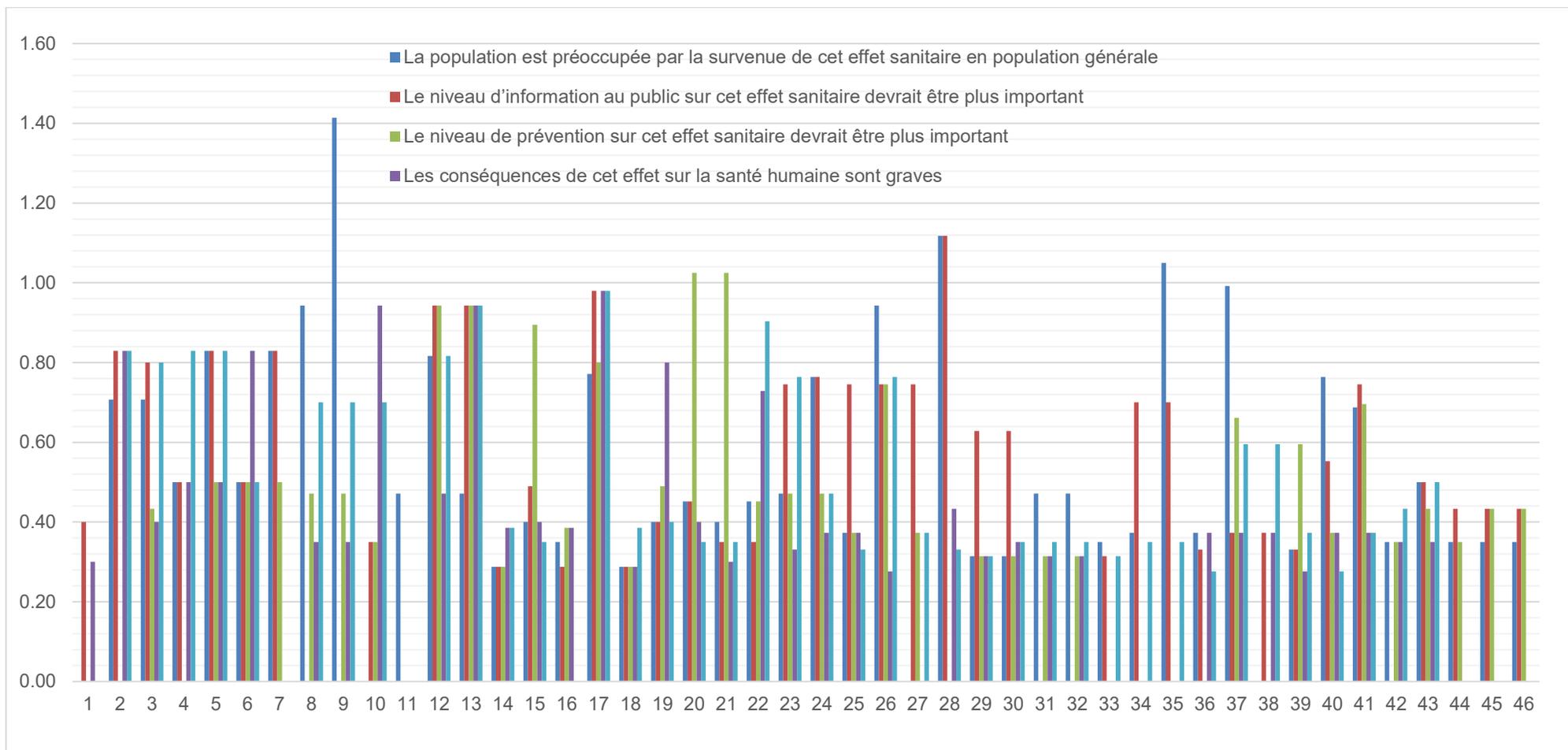
Les histogrammes des écarts-types des réponses obtenues pour le questionnaire scientifique et sociétal sont présentés dans les figures ci-dessous.

Écarts-types des réponses du volet scientifique



- | | | | | | |
|---|--|---|---|-------------------------------|--|
| 1 Endométriose | 9 Hypospadias | 17 Diminution de la fécondité | 25 TDAH | 33 Cancer de la thyroïde | 41 Stéatose hépatique non alcoolique |
| 2 Fibrome utérin | 10 Altération de la qualité du sperme | 18 Infertilité | 26 Paralyse cérébrale | 34 Cancer du colon | 42 Allergies |
| 3 Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) | 11 Cancer du testicule | 19 Variation intersexe (VI) | 27 Trouble du spectre de l'autisme (TSA) | 35 Cancer du poumon | 43 Maladie thyroïdienne auto-immune |
| 4 Cycle menstruel irrégulier | 12 Dysfonction érectile | 20 Hyperthyroïdie | 28 Maladies neurodégénératives chez l'adulte : Alzheimer et Parkinson | 36 Surpoids et obésité | 44 Asthme |
| 5 Insuffisance ovarienne précoce (IOP) | 13 Hyperplasie prostatique bénigne (HPB) | 21 Hypothyroïdie | 29 Cancer du sein | 37 Diabète de type 1 | 45 Lymphomes et leucémies chez l'enfant |
| 6 Age avancé de la ménopause | 14 Puberté précoce | 22 Hypothyroïdie et hyperthyroïdie subclinique | 30 Cancer de la prostate | 38 Diabète de type 2 | 46 Troubles hématopoïétiques et malignités |
| 7 Diabète gestationnel | 15 Altération du sexe ratio à la naissance | 23 Troubles du comportement | 31 Cancer de l'endomètre | 39 Maladies cardiovasculaires | |
| 8 Cryptorchidies | 16 Issues défavorables de grossesse | 24 Déficit intellectuel - Diminution des points de quotient intellectuel (QI) | 40 Syndrome métabolique | | |

Écarts-types des réponses du volet social



1 Endométriose	9 Hypospadias	17 Diminution de la fécondité	25 TDAH	33 Cancer de la thyroïde	41 Stéatose hépatique non alcoolique
2 Fibrome utérin	10 Altération de la qualité du sperme	18 Infertilité	26 Paralyse cérébrale	34 Cancer du colon	42 Allergies
3 Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)	11 Cancer du testicule	19 Variation intersexe (VI)	27 Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	35 Cancer du poumon	43 Maladie thyroïdienne auto-immune
4 Cycle menstruel irrégulier	12 Dysfonction érectile	20 Hyperthyroïdie	28 Maladies neurodégénératives chez l'adulte : Alzheimer et Parkinson	36 Surpoids et obésité	44 Asthme
5 Insuffisance ovarienne précoce (IOP)	13 Hyperplasie prostatique bénigne (HPB)	21 Hypothyroïdie	29 Cancer du sein	37 Diabète de type 1	45 Lymphomes et leucémies chez l'enfant
6 Age avancé de la ménopause	14 Puberté précoce	22 Hypothyroïdie et hyperthyroïdie subclinique	30 Cancer de la prostate	38 Diabète de type 2	46 Troubles hématopoïétiques et malignités
7 Diabète gestationnel	15 Altération du sexe ratio à la naissance	23 Troubles du comportement	31 Cancer de l'endomètre	39 Maladies cardiovasculaires	
8 Cryptorchidies	16 Issues défavorables de grossesse	24 Déficit intellectuel - Diminution des points de quotient intellectuel (QI)	32 Cancer des ovaires	40 Syndrome métabolique	

Annexe XI. Réponses divergentes des consensus

	Questionnaire scientifique (volet scientifique)			Questionnaire sociétal (volet sociétal)
	Poids des preuves	Gravité	Incidence	Question qui a fait l'objet d'une réponse divergente
1- SANTÉ REPRODUCTIVE femme				
Endométriose	Modéré	Grave	Augmentation	
		Effet sanitaire jugé très grave à cause de la qualité de vie très réduite des patientes concernées : vie professionnelle (absentéisme), douleurs permanentes et handicapantes, repli sur soi, trouble de la fertilité et problèmes dans la vie du couple	Meilleurs diagnostics qu'avant, peut représenter un biais	
Fibrome utérin	Non documenté	Peu grave	Augmentation	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 : Réponse consensus "Tout à fait d'accord"
		L'effet sanitaire peut être jugé grave par métrorragies abondantes chez certaines patientes, avec anémie sévère et réduction considérable de la qualité de vie	Réelle augmentation ou meilleur diagnostic ? A mon avis plutôt stable	Très souvent les fibromes utérins ne s'accompagnent pas de symptômes
Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)	Modéré	Grave	Augmentation	
	Peu, à ma connaissance, de références sur le sujet lié aux PE clairement établi		Plus fréquent dans les services de PMA, mais population plus âgée. A âge égal, je considère que la situation est stable	
			Oui en fréquence brute dans les services de PMA, mais non si l'on corrige sur l'âge et si l'on considère la population générale	
FannCycle menstruel irrégulier	Modéré	Peu grave	Augmentation	
		Effets graves car déséquilibre hormonal qui accompagne les cycles irréguliers, peut être cause de maladies cardiovasculaires graves chez femmes concernées		
Insuffisance ovarienne précoce (IOP)	Modéré	Grave	Augmentation	
	Seulement 16 publications sur Pubmed répondant à "endocrine disruptors AND premature ovarian insufficiency"	Outre les problèmes d'infertilité (qualité de vie), l'IOP est associée à un risque plus important et plus précoce de pathologie cardiaques et osseuses		
	Pas assez de références disponibles malgré la forte plausibilité			
Age avancé de la ménopause	Faible	Grave	Augmentation	
	Pas assez de références disponibles malgré la forte plausibilité			
Diabète gestationnel	Faible	Grave	Augmentation	Les actions d'information relatives à cet effet sanitaire devraient être plus importantes : réponse consensus "tout à fait d'accord"
				Je trouve le suivi et l'information des femmes enceintes déjà importants
				Les informations et dépistages menés sont déjà importants à mon avis et pour avoir eu 2 grossesses
2- SANTÉ REPRODUCTIVE homme				
Cryptorchidies	Fort	Grave	Augmentation	
	Modérée car problème d'homogénéité dans la définition des cas chez l'homme et différences physiologiques (fenêtre développementale) entre rat/homme limitant l'extrapolation	Si l'on considère qu'il s'agit d'un symptôme de syndrome de dysgénésie testiculaire (c'est mon cas) : peu grave. Si l'on considère qu'il s'agit d'un facteur de risque de cancer et autres altérations : grave.	Les études épidémiologiques de tendances sont sujettes à caution	
	Résultats des publications varient selon la définition que l'on donne à cryptorchidie ; critère de réversibilité à prendre en compte et l'âge de la mesure		Difficile de distinguer l'augmentation du nombre de cas réelle vs augmentation liée à meilleur diagnostic	
			Prévalence en augmentation mais difficile de déterminer si c'est une augmentation réelle du nombre de cas ou si elle est liée à un changement de pratique en termes de diagnostic	
Hypospadias	Fort	Grave	Augmentation	
	Modérée car problème d'homogénéité dans la définition des cas chez l'homme et différences physiologiques (fenêtre développementale) entre rat/homme limitant l'extrapolation		Difficile de distinguer l'augmentation du nombre de cas réelle vs augmentation liée à meilleur diagnostic	
	Résultats des publications varient selon la définition que l'on donne à hypospadias et l'âge de la mesure		Prévalence en augmentation mais difficile de déterminer si c'est une augmentation réelle du nombre de cas ou si elle est liée à un changement de pratique en termes de diagnostic	
	Fort	Grave	Augmentation	

Altération de la qualité du sperme	Notion d'effets adverses à prendre en compte ainsi que la nature des paramètres mesurés pour définir la qualité du sperme, ainsi que les conditions de ces mesures qui peuvent varier d'une étude à l'autre		Les études épidémiologiques de tendances sont sujettes à caution	
Cancer du testicule	Modéré	Grave	Augmentation	
		Risque vital en cas de prise en charge tardive	Prévalence en augmentation mais difficile de déterminer si c'est une augmentation réelle du nombre de cas ou si elle est liée à un changement de pratique en termes de diagnostic	
Dysfonction érectile	Non documenté	Grave	Augmentation	
	Une seule étude montre un lien entre PE et dysfonction érectile(43)			
3- SANTÉ REPRODUCTIVE sans distinction de sexe				
Puberté précoce	Fort	Grave	Augmentation	
	Expertise et lecture scientifique : manque de données complètes sur les nouvelles pubertés précoces, thélarche et gynécomastie des garçons Peu d'études susceptibles d'étudier la question chez l'humain mais réel intérêt de suivre cet effet	Maladie peu grave mais préliminaire à l'apparition d'autres maladies endocriniennes liées aux PE, signe d'alerte important La réponse dépend de la précocité de la puberté. Si c'est un résultat statistique sur des grands nombres, et qu'il s'agit d'une anticipation de quelques mois (c'est le cas), cela peut être considéré en soi comme peu grave.		
Altération du sexe ratio à la naissance	Modéré	Peu grave	Augmentation	
		Peu de données mais impact sur la reproduction de l'espèce et le comportement reproducteur probable Pas important au niveau individuel mais potentiellement grave au niveau populationnel Grave Comme on peut le voir dans certains pays où l'échographie permet un diagnostic précoce du sexe avec interruption des grossesses avec fœtus féminin. La conséquence est un déséquilibre populationnel aux conséquences multiples Risque à terme pour la fertilité de la population, mais aussi risque social majeur		
Issues défavorables de grossesse	Modéré	Grave	Stable	
	Evidence forte d'un lien entre expositions prénatale aux PE et diminution du poids de naissance (DDE), prématurité (chlordécone) Pas forcément spécifique des PE, peut être lié à un effet reprotoxique non PE	adverse pregnancy outcomes such as preterm birth or preeclampsia can be associated with neonatal demise or severe complications of prematurity	Diminution liée à l'amélioration de la qualité des soins, prévention pendant la grossesse, etc. sur d'autres facteurs de risque. Si on laisse de côté l'effet PE, alors les issues défavorables de grossesse ont largement diminué (prévention nutrition, maladies infectieuse, hygiène, ...)	
Diminution de la fécondité	Fort	Grave	Augmentation	Les actions d'information relatives à cet effet sanitaire devraient être plus importantes : tout à fait d'accord
	Données scientifiques déjà bien présentes mais manque de vue globale des mécanismes Si fécondité = nombre d'enfant par femme, difficile de relier un effet PE à la fécondité (vs évolution culturelle)			La fécondité a des déterminants comportementaux et sociétaux bien plus importants que les PE. Il serait hypocrite de l'aborder par le biais PE. Le fait d'avoir moins d'enfants est aussi un choix pour de nombreuses personnes. Il est difficile de faire le lien avec un effet PE
Variation intersexe (VI)	Non documenté	Grave	Ne se prononce pas	
	Augmentation des questionnements précoces sur cette question, augmentation des signes d'oestrogénisation chez les garçons (retard pubertaire, poussée mammaire) et androgénie chez les filles (prémature pubarche, hyperandrogénie), à étudier en fonction des connaissances sur la sexualisation précoce du cerveau en anténatal			
4- Troubles thyroïde				
Hyperthyroïdie	Faible	Grave	Augmentation	
	Lien entre tabagisme et hyperthyroïdie par Basedow (tabac = réservoir de perturbateurs endocriniens) Mode of action fully understood			

Hypothyroïdie	Non documenté	Très grave	Stable	
				Les données de Barry et al 2016 2021 ; et dans d'autres pays Habib et al 2021 montrent une augmentation de l'hypothyroïdie congénitale (44) (45)
5- Troubles du neurodéveloppement				
Troubles du comportement	Modéré	Grave	Augmentation	Vous et votre organisme êtes intéressés par la mise en place d'une surveillance épidémiologique de cet effet sanitaire en France : « Tout à fait d'accord »
	Effets du mercure (Minamata) ; Lead (Pb), Methylmercury (MeHg), Polychlorinated biphenyls (PCB), and Organophosphates (OP) (46)	impact sur toutes les sphères de la vie de l'enfant, de l'entourage et de la société, signe d'alerte transversale de nombreuses maladies à l'âge adulte		La notion est trop floue pour une surveillance raisonnable
Déficit intellectuel -Diminution des points de quotient intellectuel (QI)	Modéré	Grave	Augmentation	
	Exemples du plomb ou des PCBs (47) pour des effets directs ; pour les baisses hormonales (et donc indirectement ou directement reliées avec des PEs) (48-51)	Grave au niveau populationnel mais pas au niveau individuel (une perte de 1 point de QI)	Diminution car meilleur prévention sur d'autres facteurs de risque Si on met de côté l'effet PE, le déficit du QI est moins fréquent du fait de stratégie de prévention (ex : consommation d'alcool pendant la grossesse)	La préoccupation n'est pas souvent exprimée
Troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)	Modéré	Grave	Augmentation	
			Rien ne permet d'affirmer que la prévalence de l'autisme ou des troubles du spectre de l'autisme ou des TDAH sont plus fréquents qu'auparavant, mais on ne peut pas l'exclure. L'accroissement apparent peut être aussi attribué à l'évolution des critères diagnostiques, à des diagnostics plus précoce et plus précis	La préoccupation n'est pas souvent exprimée
Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	Faible	Très grave	Augmentation	
			Difficile de dissocier une augmentation réelle des cas ou une augmentation du dépistage Rien ne permet d'affirmer que la prévalence de l'autisme ou des troubles du spectre de l'autisme ou des TDAH sont plus fréquents qu'auparavant, mais on ne peut pas l'exclure. L'accroissement apparent peut être aussi attribué à l'évolution des critères diagnostiques, à des diagnostics plus précoces et plus précis	
Maladies neurodégénératives chez l'adulte : Alzheimer et Parkinson	Faible	Très grave	Augmentation	
			L'âge de la population augmente, la fréquence de ces pathologies aussi. Par contre, je pense à une absence d'augmentation à âge égal.	
6- Cancers hormono-dépendants				
Cancer de la prostate	Fort	Très grave	Augmentation	
				Nombre de personnes touchées augmente du fait du vieillissement de la population et non de l'augmentation de la prévalence à proprement parler
Cancer de la thyroïde	Faible	Très grave	Augmentation	
	Littérature scientifique abondante (cohortes, expérimentation animales, études mécanistiques <i>in vitro</i>) Des études, notamment récentes (publiées depuis moins de 5 ans) rapportent une augmentation du risque de cancer de la thyroïde en lien avec l'exposition à certaines molécules présentant une activité de perturbation endocrinienne (polybrominated diphenyl ethers et métaux lourds notamment) Il existe quelques données sur les mélanges de PCB contenant des PE qui sont associés au risque de cancer de la thyroïde (cf. Relationship between exposure to mixtures of persistent, bioaccumulative, and toxic chemicals and cancer risk : A systematic review. (52)			
Cancer du poulmon	Non documenté	Très grave	Augmentation	

	Littérature pesticides/ agriculteurs ; Il existe bien sûr moins de publications montrant un lien entre PE et cancer du poumon qu'entre PE et cancer hormono-dépendants (sein et prostate notamment). Néanmoins, les études menées <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> et sur populations montrent de façon convaincante un lien direct ou indirect entre l'exposition aux xénobiotiques ayant une activité pro-ostrogénique et cancer du poumon. Du fait d'un lien potentiel direct (action des xénobiotiques directe sur cellules pulmonaires) ou indirect (via un autre cancer (cancer du sein) lui-même en lien avec l'exposition aux PE responsable de métastases pulmonaires, je pense qu'il existe un lien faible entre l'exposition aux PE et cancer du poumon, je maintiens donc mon premier choix à ce stade.		
9- Troubles métaboliques			
Surpoids et obésité	Fort	Grave	Augmentation
	Littérature concordante sur le sujet mais manque d'études longitudinales pour considérer l'effet comme "fort"		
Diabète de type 1	Faible	Grave	Augmentation
	Expertise essentiellement d'après études expérimentales montrant que le pancréas est une cible des polluants		
Diabète de type 2	Modéré	Grave	Augmentation
	Littérature concordante sur le sujet mais manque d'études longitudinales pour considérer l'effet comme "fort" Littérature scientifique très abondante (cohortes, expérimentation animales, études mécanistiques <i>in vitro</i>)		
Syndrome métabolique	Modéré	Grave	Augmentation
	Littérature concordante sur le sujet mais manque d'études longitudinales pour considérer l'effet comme "fort", le syndrome métabolique est difficile à dissocier du diabète de type 2 Littérature scientifique très abondante (cohortes, expérimentation animales, études mécanistiques <i>in vitro</i>)		

Annexe XII. Classement des effets sanitaires selon le niveau du poids des preuves, basé sur une revue de la littérature

Niveau de preuves suffisant	Niveau de preuves plausible	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 - Paralytie 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

Citation suggérée : Étude PEPS'PE : priorisation des effets sanitaires à surveiller dans le cadre du programme de surveillance en lien avec les perturbateurs endocriniens. Résultats. Saint-Maurice : Santé publique France, 2023. 73 p. www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2609-2174 / ISBN-NET : 979-10-289-0861-4 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : OCTOBRE 2023