

**COMITÉ DE LA PRÉVENTION
ET DE LA PRÉCAUTION**

Les perturbateurs endocriniens : quels risques ?

Paris le 19 Décembre 2003

MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE ET DU DÉVELOPPEMENT DURABLE

SOMMAIRE

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : PRÉVENTION OU PRÉCAUTION ?	4
LES RECOMMANDATIONS DU CPP	5
LES DONNÉES SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	
1. FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME HORMONAL ET PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	8
Quels rôles les hormones jouent-elles dans l'organisme ?	8
Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?	8
Comment les perturbateurs endocriniens agissent-ils ?	8
2. LES SUBSTANCES ET LEURS ORIGINES	9
Les hormones naturelles ou de synthèse	9
Les substances anthropiques	9
Exemples de substances connues pour leur activité œstrogénique ou anti-androgénique ...	9
3. PRÉSENCE DANS L'ENVIRONNEMENT ET VOIES D'EXPOSITION	10
4. LES CONSÉQUENCES POTENTIELLES ET LES RISQUES	11
Effets chez l'homme	11
Exemple d'évaluation du risque	11
Troubles de la reproduction	12
Autres troubles	12
5. LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	13
Des incertitudes scientifiques à l'amélioration des connaissances	13
L'effort international de recherche	14
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	16

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : PRÉVENTION OU PRÉCAUTION ?

Lors de la réunion du CPP du 20 décembre 2002, Madame Bachelot, Ministre de l'Ecologie et du développement durable, a indiqué au CPP l'intérêt qu'elle portait aux travaux de ce comité et lui a demandé de s'intéresser de manière approfondie aux risques des substances ayant une action de perturbateur endocrinien.

Le CPP a donc rencontré les spécialistes, examiné les articles et publications parus à ce sujet, et a sélectionné les informations qui permettent d'éclairer les problèmes. Ses recommandations s'appuient sur ce travail et visent à éclairer la question suivante " Les perturbateurs endocriniens : quels risques ? ".

A la suite des communautés européennes, on retiendra la définition suivante : Les perturbateurs endocriniens sont les substances qui, interférant avec les fonctions du système hormonal, risquent d'influer négativement sur les processus de synthèse, de sécrétion, de transport, d'action ou d'élimination des hormones.

Cette définition permet de clarifier deux points. D'une part, les "perturbateurs endocriniens" ne s'assimilent pas seulement aux "substances chimiques susceptibles d'affecter la reproduction". D'autres toxiques peuvent avoir un effet sur les fonctions de reproduction, et les perturbateurs endocriniens peuvent altérer d'autres fonctions et comportements régulés par le système hormonal (croissance, appétit, sommeil, etc.). D'autre part, de nombreux facteurs ou substances de l'environnement interfèrent avec le système hormonal sans dommage pour la santé (par exemple, le cycle du sommeil est sensible à la lumière). Une connaissance satisfaisante de ces phénomènes suppose de pouvoir associer à chaque substance des effets particuliers et les mécanismes d'action correspondants. Dans le règne animal, de telles associations ont pu être mises en évidence, en laboratoire, comme dans l'environnement. Chez l'homme, les effets nocifs de certains médicaments relèvent clairement d'une perturbation endocrinienne.

Souvent, en revanche, les connaissances sur d'autres substances sont moins avérées.

Tantôt des substances, qui interfèrent expérimentalement avec le système hormonal, sont suspectées d'être des perturbateurs endocriniens sans que leurs effets sur la santé ou les écosystèmes aient été identifiés ou démontrés. Il s'agit notamment des hormonomimétiques de synthèse, de polychlorobiphényles, de polybromodiphényles, de dioxines, de furanes et de détergents ou de substances utilisées dans l'industrie des matières plastiques, ainsi que de substances d'origine animale ou végétale.

Tantôt des altérations de la santé ou des écosystèmes sont observées et l'on suspecte qu'elles ont pour origine des perturbations endocriniennes sans que l'on puisse les attribuer à un produit précis.

On notera que ce n'est pas parce qu'un phénomène est "naturel" qu'il ne nécessite pas d'être géré. Par exemple, les quantités de perturbateurs endocriniens excrétées par la population (métabolites d'hormones ou de contraceptifs...) peuvent devenir importantes du fait de la croissance démographique.

Ainsi, si l'on ignore à l'heure actuelle l'ampleur potentielle de l'enjeu de santé publique des perturbateurs endocriniens, les connaissances disponibles, bien que lacunaires, sont suffisantes pour enclencher des procédures de précaution et même dans certains cas de prévention.

Ce document présente les recommandations du CPP à la suite de sa réflexion. Les membres du CPP ont aussi souhaité diffuser de façon la plus simple possible les données qui précisent le problème.

Certains aspects relatifs à ces sujets ont été pris en compte ici, d'autres ne l'ont pas été. Dans les deux cas, des travaux plus approfondis sont à l'évidence nécessaires.

LES RECOMMANDATIONS DU CPP

Le CPP prend note d'un contexte international où réflexions et actions ont déjà été engagées, et le CPP recommande que les efforts de recherche français soient plus fortement intégrés à la dynamique internationale.

Il s'agit notamment de tenir compte des conclusions des scientifiques réunis en 1996 lors de l'atelier européen qui s'est tenu à Weybridge, de celles du programme européen SCALE (affichant l'importance de l'étude des nouveau-nés et des enfants), ou du projet EDEN (production de connaissances sur les effets combinés et les expositions aux faibles doses). Il faut aussi tenir compte de la participation de la Communauté Européenne à la Task force sur les tests et les évaluations des perturbateurs endocriniens "EDTA" (collaboration entre institutions nationales et internationales pour développer et faire reconnaître des nouveaux protocoles et tests complémentaires), comme enfin de l'agrément entre la Commission Européenne et l'US-EPA américain pour partager l'information sur les molécules à tester en priorité, sur le développement de test et de protocole et sur les activités de recherche.

Le CPP tient néanmoins à émettre des recommandations plus spécifiques sur plusieurs points. Le CPP demande que soient caractérisés les dommages dont on peut craindre qu'ils soient dus aux perturbateurs endocriniens.

La nature et l'ampleur des aspects relatifs à une baisse de la fertilité doivent être estimés, sur le plan de la santé publique, en incluant les aspects liés à la natalité globale, aux coûts des traitements, aux détriments psychologiques pour les couples qui doivent recourir à des techniques de fécondation assistée.

Les autres impacts comme ceux qui peuvent toucher au développement neurologique des enfants, à la maturation sexuelle, à la fonction thyroïdienne et à l'immunité doivent être caractérisés dans le même esprit.

La nature, l'ampleur et la permanence des impacts sur l'environnement, en termes d'imprégnation des écosystèmes, et d'impact sur les espèces et la biodiversité doivent aussi être estimés.

Ce travail de caractérisation ne requiert pas que soit confirmé le lien de causalité avec les perturbateurs. Le CPP avait souligné que l'absence d'éléments sur l'ampleur de ces phénomènes était un obstacle à une décision en termes de principe de précaution. Ici, le CPP note surtout que ces dommages doivent être maîtrisés même si les perturbateurs endocriniens n'en sont pas la cause.

Le CPP recommande de renforcer le criblage sur les produits, la surveillance des milieux de travail et d'installer une vigilance sur l'environnement.

Sur les produits, les efforts pour la mise en place d'un programme de connaissance des molécules, de criblage et d'essais doivent aller au-delà de l'effort de développement de techniques, de protocoles d'essais in vitro et animaux, jusqu'à une optimisation et une accélération globale de l'effort international.

La surveillance des milieux de travail et la veille sanitaire sur les travailleurs doivent être renforcées sur les produits et les effets suspectés.

Une organisation de vigilance sur l'environnement doit pouvoir identifier les anomalies dans les milieux, les anomalies au sein de populations animales et les mettre en relation.

Le CPP recommande d'accorder une priorité au sein de la recherche sur les effets combinés des expositions et sur les populations de femmes et d'enfants.

La poursuite de l'ensemble des recherches épidémiologique et toxicologique, y compris l'étude de la relation dose-réponse et celle des conditions de transposition animal-homme est à l'évidence indispensable pour déboucher sur une connaissance opérationnelle en matière de perturbateurs endocriniens. Les points suivants ont cependant été mis en avant :

- L'exposition à des substances suspectées d'être des perturbateurs endocriniens implique très souvent des mélanges, et en tout état de cause les expositions doivent être considérées comme partie de l'ensemble des stimulations du système endocrinien. La dynamique des interactions mérite d'être examinée.
- Les effets des substances sur la reproduction masculine ont été jusqu'à présent plus étudiés et mieux répertoriés que les effets nocifs chez la femme. L'atelier européen qui s'est tenu à Weybridge a recommandé la constitution d'un groupe de chercheurs spécialisé en santé génésique féminine et en cancer du sein. L'exposition pendant les périodes du développement étant plus susceptibles de générer des effets irréversibles, elle mérite aussi un effort spécial.

Le CPP recommande l'identification d'actions permettant de réduire les expositions.

Pour les produits susceptibles de présenter des propriétés de perturbateurs endocriniens, les voies d'exposition des populations, les dispositions permettant de réduire ces expositions à la source et sur la durée de vie des produits, les alternatives à l'usage doivent être identifiées et caractérisées, notamment sur le plan de leurs coûts.

Cette démarche doit porter aussi sur les émissions vis à vis de la faune et de la flore.

Le CPP rappelle que la facilité avec laquelle une nuisance suspectée peut être réduite est un élément important tant dans une logique de prévention que de précaution. Dans le cas présent, le CPP note qu'il n'est pas nécessaire d'attendre la confirmation de la toxicité des produits suspectés pour évaluer la difficulté de leur réduction.

LE DOSSIER DU CPP

On ne dispose encore que de connaissances fragmentaires ou insuffisantes sur la façon dont différentes substances présentes dans l'air, l'eau, la nourriture ou les produits de consommation courante se combinent et agissent sur la santé, et notamment sur le système endocrinien alors que des observations dans la faune sauvage et dans les populations humaines suggèrent leur action.

Au moment où l'Europe met en place une stratégie en matière de réduction des maladies liées aux facteurs environnementaux et envisage de réviser les législations afférentes, il apparaît important de se pencher davantage sur le rôle et les effets de ces substances.

1. FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME HORMONAL ET PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Quels rôles les hormones jouent-elles dans l'organisme ?

Les glandes endocriniennes sécrètent des hormones, qui agissent comme des "messagers chimiques". En se liant à des "récepteurs" cellulaires, les hormones peuvent déclencher des réactions très spécifiques et, ainsi, réguler le développement, la croissance, la reproduction et le comportement.

Le schéma ci-dessous présente les différentes fonctions nécessitant des hormones pour développer des actions vitales pour l'organisme.

Fonctions	Hormones	Réponses
Reproduction	<i>Androgènes, œstrogènes, progestérone, hormones hypophysaires (LH, FSH, prolactine).</i>	Production de gamètes, facteurs de croissance, lactation, gestation, instauration des caractéristiques secondaires et du comportement sexuel.
Croissance et développement	<i>Hormone de croissance, hormones thyroïdiennes, insuline, glucocorticoïdes, androgènes, œstrogènes, progestérone.</i>	Large action sur la croissance
Maintien de l'environnement interne	<i>Vasopressine, aldostérone, hormone parathyroïdienne et prostaglandine.</i>	Contrôle du volume et de la pression. Contrôle de la balance des électrolytes. Contrôle des os, des muscles et de la graisse.
Disponibilité énergétique	<i>Insuline, glucagon, hormones thyroïdiennes.</i>	Régulation du métabolisme

Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?

Les perturbateurs endocriniens sont des substances exogènes altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou (sous) populations. Un perturbateur endocrinien peut interférer avec la synthèse, le stockage, la libération, la sécrétion, le transport, l'élimination ou l'action des hormones naturelles.

Un certain nombre de perturbateurs endocriniens tels que les hormones stéroïdiennes sont communs aux humains, aux végétaux et aux animaux. Ils sont produits par les vertébrés et les invertébrés et il existe des récepteurs d'œstrogènes chez les reptiles, les oiseaux et les mammifères. Un effet de type perturbation endocrinienne peut donc intervenir à tous les niveaux de la faune.

Comment les perturbateurs endocriniens agissent-ils ?

- En imitant l'action d'hormones naturelles telles que les œstrogènes ou la testostérone ;
- En bloquant les récepteurs des cellules recevant les hormones (récepteurs des hormones), empêchant ainsi l'action des hormones ;
- En agissant sur la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones, modifiant ainsi les concentrations d'hormones naturelles.

2. LES SUBSTANCES ET LEURS ORIGINES

Les substances qui ont des effets potentiellement perturbateurs sur le système endocrinien peuvent avoir deux origines distinctes : naturelle ou anthropique.

Les hormones naturelles ou de synthèse

Elles comprennent les œstrogènes, la progestérone et la testostérone, naturellement présentes dans l'organisme des hommes et des animaux, et les phyto-œstrogènes présents dans certaines plantes, comme les germes de luzerne et le soja, et qui ont une activité semblable à celles des œstrogènes une fois ingérées par l'organisme.

L'organisme humain est capable de décomposer facilement et d'excréter rapidement ces substances. Elles restent très peu de temps dans l'organisme et ne s'accumulent pas dans les tissus comme c'est le cas de certaines substances anthropiques. On peut toutefois se poser la question des risques associés à la très forte consommation d'aliments contenant ces substances.

Les hormones de synthèse, y compris celles qui sont identiques aux hormones naturelles, telles que contraceptifs oraux, traitements hormonaux de substitution et certains additifs alimentaires pour animaux (par exemple), sont spécialement conçues pour agir sur le système endocrinien et le moduler.

Des hormones naturelles ou des produits de synthèse se retrouvent dans les rejets humains, animaux, végétaux ou industriels. Une étude a montré que, dans l'eau, la principale source de perturbateurs endocriniens est constituée par les rejets humains (œstrogènes naturels...) suivie par les rejets industriels. Différentes substances soupçonnées de perturber le système endocrinien sont donc mélangées dans les milieux.

Les substances anthropiques

Elles comprennent les produits chimiques conçus pour être utilisés dans l'industrie (par exemple, dans certains produits d'entretien industriels), dans l'agriculture (par exemple, dans certains pesticides) et dans des biens de consommation (par exemple, dans certains additifs des plastiques).

Cette catégorie comprend aussi les substances chimiques qui sont des sous-produits industriels, comme les dioxines, suspectées d'influer sur le système endocrinien de l'homme et de l'animal.

Exemples de substances dont l'activité perturbatrice endocrinienne est reconnue

Substances à effets œstrogéniques et anti-œstrogéniques :

- distilbène, œstradiol (contraceptifs oraux) : effets très puissants
- phyto-œstrogènes (œstrogènes naturels) : effets intermédiaires
- bisphénol, octylphénol et nonylphénol (tensio-actifs des détergents), DDT, dieldrine, endosulfan, méthoxychlore... (pesticides) : effets plus faibles démontrés

Substances à effet anti-androgéniques :

- p,p' DDE
- phtalates (matières plastiques)
- linuron, procymidone, métabolites de la vinclozoline...(pesticides)

Autres familles chimiques très diverses à effets divers :

- dioxines
 - furanes
 - PCB et dioxine-like.
- pyralène, arochlor ou askarel, famille des polychlorobiphényles (PCB : diélectriques fluides caloporteurs ou isolants),
- polybromodiphényles (retardateurs de feu)
- perchlorates

Source : JOFFE M., 2001.

3. PRÉSENCE DANS L'ENVIRONNEMENT ET VOIES D'EXPOSITION

Certaines substances sont rémanentes (persistantes) et peuvent être transférées dans l'atmosphère, l'eau, les sédiments, les sols et les aquifères. L'interaction avec les compartiments biologiques joue également un rôle important, tant pour la biodégradation des substances que pour leur bioconcentration dans les chaînes alimentaires. On retrouve par exemple des PCB, du DDT ou des dioxines dans la graisse de mammifères marins qui vivent loin des lieux de pollution.

A titre d'exemple, il existe des additifs que l'on trouve dans des produits ralentisseurs de feu utilisés en électronique, pour la protection des meubles et des textiles et dans des appareils électroménagers. Très souvent ils'agit de diphényl éthers polybromés. Particulièrement stables, leur persistance dans l'environnement peut se traduire par des risques. Lors d'incendies ils peuvent être dangereux pour les pompiers et les personnes exposées. Le CPP attire l'attention sur l'intérêt qu'il y aurait de suivre le devenir de ces produits dans l'environnement, comme cela se fait, en particulier, aux U.S.A.

En ce qui concerne les ralentisseurs utilisés pour combattre les feux de forêt, il s'agit la plupart du temps de mélanges comportant 2 types de substances en particulier : des polyphosphates, dont on connaît les effets d'eutrophisation des rivières, et du ferrocyanure de sodium. Ce dernier, qui est par ailleurs utilisé comme additif alimentaire, E535, est soupçonné d'avoir des effets néfastes sur les poissons : il est donc à surveiller.

Les caractéristiques de l'exposition (dose, moment, fréquence et durée) durant les périodes critiques de la vie sont des considérations importantes pour mesurer les effets adverses d'un perturbateur endocrinien.

L'eau apparaît comme une source potentiellement importante d'exposition aux perturbateurs endocriniens. Des pesticides, des produits chimiques contenus dans des produits de consommation ou des produits pharmaceutiques (certains additifs plastiques notamment), et un certain nombre de produits chimiques industriels, sont rencontrés en faible quantité dans certaines rivières d'Europe. Ils y sont présents, néanmoins, à des taux largement inférieurs à ce que l'organisme humain produit naturellement. Les rejets humains contiennent des hormones de synthèse (à des fins contraceptives ou médicales).

Des hormones d'origine animale, humaine ou industrielle qui se retrouvent dans l'environnement pourraient affecter les animaux sauvages, et éventuellement la santé humaine lorsque ces animaux sont consommés. Il est par exemple justifié de s'interroger sur le devenir des hormones d'origine bovine. Les poissons – et plus particulièrement ceux des rivières ou des élevages – et le gibier représentent aussi des sources potentielles de contamination.

4. LES CONSÉQUENCES POTENTIELLES ET LES RISQUES

Les conséquences potentielles de ces effets sur le système endocrinien peuvent être assez variées ; la démonstration de telles conséquences est au cœur des recherches en cours.

Effets chez l'homme

Le cas du diéthylstilbestrol, médicament prescrit dans les années 1950-1960 pour éviter l'avortement spontané, offre une démonstration claire de l'effet d'une substance agissant comme un perturbateur endocrinien. Ce produit a causé des malformations chez les enfants exposés in utero ; les filles ont développé des anomalies du vagin ou de l'utérus et des formes inhabituelles de cancer de l'utérus lorsqu'elles ont atteint la puberté. Le diéthylstilbestrol a été retiré du marché et interdit dans les années 1970.

Chez l'humain, il existe peu d'études spécifiques sur d'éventuels effets des perturbateurs endocriniens dans l'environnement en dehors de la description de cas d'accidents. De manière générale, des effets néfastes pour la santé ont pu être observés sur les populations qui vivent dans des sites hautement pollués, comme celui de Seveso en Italie, suite à l'accident qui a déversé dans l'environnement des grandes quantités de dioxine. De même, une étude réalisée en Belgique en 2002 a démontré une maturation sexuelle retardée chez les adolescents vivant dans des zones contaminées par les PCB et la dioxine (Den Hond et al., 2002).

On rapporte des cas sporadiques provenant de divers secteurs professionnels :

- L'industrie pharmaceutique est concernée puisqu'elle produit des médicaments à action hormonale. Diverses anomalies ont ainsi été décrites chez des salariés du secteur de la production d'hormones stéroïdiennes (gynécomasties, nodules mammaires, baisse du nombre de spermatozoïdes...). Des effets évocateurs d'anomalies de la surrénale ont également été rapportés chez des ouvriers de la fabrication d'un corticostéroïde.
- Des ouvriers fabriquant des pesticides. Chez des ouvriers fabriquant le chlordécone (Képone), on a observé vers la fin des années 1970 un syndrome associant des troubles neurologiques et d'infertilité. La toxicité du chlordécone a été reliée à son activité œstrogénique.
- Par ailleurs, plusieurs études ont associé des problèmes d'infertilité, chez l'homme et chez la femme, avec le travail d'agriculteur et la manipulation de pesticides (International Programme on Chemical Safety, 2002). Néanmoins, le mode d'action des produits incriminés en tant que perturbateurs endocriniens reste hypothétique.
- Des salariés exposés aux dioxines. Une baisse de la quantité de sperme, du rapport testostérone/gonadotrophine et une modification du "sex-ratio " ont été notés.

Exemple d'évaluation du risque

Le 30 avril 1999, le comité scientifique des questions vétérinaires en rapport avec la santé publique (Comité scientifique des questions vétérinaires en rapport avec la santé publique – CSQVSP - 2001) a émis un avis concernant les risques pour la santé humaine liés à la présence de résidus d'hormones dans la viande de bœuf et les produits à base de viande bovine. Pour les six substances examinées, le comité a conclu que des effets endocriniens étaient envisageables, de même que des effets sur le développement et des effets immunologiques, neurologiques, immunotoxiques, génotoxiques et cancérigènes. Il a également précisé qu'un nombre considérable d'éléments récents tendaient à prouver que le 17-beta-oestradiol doit être considéré comme une substance cancérigène.

Cette question particulière est abordée par la Commission dans le cadre de la décision de l'Organisation Mondiale du Commerce du 13 février 1998 relative aux hormones. Les produits

chimiques anthropiques comprennent des milliers de produits nouveaux ou existants conçus pour être utilisés dans l'industrie, l'agriculture et les biens de consommation et qui, en dehors de ces utilisations, peuvent avoir des effets nocifs ou synergiques inattendus. Les informations scientifiques dont nous disposons concernant les mécanismes biochimiques de ces substances chez les humains et dans les écosystèmes sont largement insuffisantes.

Troubles de la reproduction

- Altérations des fonctions de reproduction chez l'homme : baisse de la qualité du sperme ;
- Chez la femme, anomalies de la fonction ovarienne, de la fertilité, de l'implantation utérine après fécondation et de la gestation ;
- Malformations du système reproducteur : cryptorchidie (absence de descente testiculaire), hypospadias (malformation de l'urètre) ;
- Inversement du "sex-ratio" : naissance d'un plus grand nombre de filles que de garçons dans les populations exposées à certaines de ces substances ;
- Troubles de la maturation sexuelle ;
- Augmentation de la fréquence de certaines tumeurs : cancers du testicule ou du sein.

Autres troubles

- Perturbation de la fonction thyroïdienne et du taux d'hormones thyroïdiennes. Ces altérations peuvent perturber la croissance et le développement.
- Altération du système immunitaire ;
- Troubles du comportement.

5. LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Des incertitudes scientifiques à l'amélioration des connaissances

L'ensemble de la communauté scientifique réunie à Weybridge en 1996 et à Aronsborg en 2002 (voir ci-dessous) s'est prononcée en faveur d'un consensus sur l'augmentation des cancers testiculaires et la baisse de la production spermatique, mais il n'est pas prouvé que les perturbateurs endocriniens sont responsables de ces effets.

En réalité, en dehors du diéthylstilbestrol et de situations accidentelles, une relation causale entre une exposition à une substance spécifique et des effets néfastes sur la santé humaine via un mécanisme de perturbation endocrinienne n'a pas encore été établie de façon certaine.

Dans la plupart des études existantes, les scientifiques soulignent que les effets potentiels des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine sont sujets à controverse et qu'il est nécessaire de rester prudent sur l'existence de relations de cause à effet.

L'étude des effets des perturbateurs endocriniens doit faire appel à des domaines divers de la biologie. L'absence d'une connaissance intégrée est l'un des causes des controverses scientifiques actuelles. Trois autres facteurs contribuent à cet état de controverse :

- la difficulté d'extrapoler à l'homme les résultats des tests réalisés sur des animaux,
- l'ampleur du nombre de substances à tester, susceptibles de se comporter comme des perturbateurs endocriniens,
- la difficulté qu'il y a à mener des études épidémiologiques capables de mettre en évidence des effets faibles.

Les chevaux bretons

Une étude de l'INSERM sur des chevaux a permis de conclure que l'évolution dans le temps de la qualité de sperme est minime. Cependant, les animaux étudiés ne vivent pas dans le même environnement (notamment les villes) et ne sont pas soumis au même stress que les hommes. De plus, ils n'ont pas les mêmes habitudes alimentaires, or un certain nombre de substances soupçonnées d'avoir des effets potentiels de perturbations endocriniennes peuvent provenir des aliments (à travers l'usage de pesticides ou les traitements hormonaux des animaux).

L'augmentation des malformations génitales masculines

Trois phénomènes ont attiré l'attention des épidémiologistes : i) l'augmentation des malformations de l'appareil urogénital masculin à la naissance ; ii) l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule ; iii) la baisse de la qualité du sperme.

L'hypothèse de Skakkebaeck et al. (1998) est que l'augmentation des malformations urogénitales est due à une exposition aux œstrogènes au début de la grossesse. Or, l'enregistrement des anomalies à la naissance contient certains biais qui invitent à une utilisation critique et mesurée de cette donnée.

Par ailleurs, les cancers du testicule ont commencé à augmenter dès le début du XX^{ème} siècle, avant que ne soit introduit certains produits généralement incriminés (les pesticides par ex).

De plus, dans les registres où les méthodes d'enregistrement ont été standardisées, l'augmentation des malformations apparaît dans certaines régions et pas dans d'autres. Par conséquent, tous les résultats ne convergent pas.

Les effets constatés sur la santé peuvent résulter d'expositions anciennes. Cela constitue à la fois une difficulté pour la recherche, mais aussi une justification pour l'intensification des recherches dans ce domaine.

L'effort international de recherche.

En décembre 1996, l'atelier européen, organisé à Weybridge sur les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine et animale a réuni plus de 70 scientifiques et décideurs de l'UE, des États-Unis, du Japon, des membres d'organisations telles que l'OCDE, l'OMS, la FES, le CEFIC et d'organisations non gouvernementales. Les participants sont parvenus notamment à la conclusion qu'il existe suffisamment d'éléments démontrant que le nombre de cancers testiculaires augmente, et que la baisse apparente de la production spermatique signalée dans certains pays est probablement réelle.

Sur la base de ces premières conclusions et des nombreuses questions qu'elles soulevaient, les recherches se sont multipliées.

L'industrie chimique (fédérée par l'American Chemistry Council, l'European Chemical Industry Council, et le Japan Chemical Industry Association), finance des recherches sur les perturbateurs endocriniens dans le cadre de son programme "Long range Research Initiative" (LRI).

Les organisations internationales ont également soutenu l'effort de recherche et de mutualisation des connaissances à l'échelle internationale, notamment à travers le Programme International sur la Sécurité chimique (International Programme on Chemical Safety-IPCS-) dans lequel collaborent le Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE), l'Organisation Internationale du Travail (OIT) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). En 2002, l'IPCS a publié un rapport intitulé "Global Assessment of the State-of-Science of Endocrine Disrupters", qui donne un aperçu général de la littérature scientifique mondiale soumise à examen collégial, et démontre les associations entre l'exposition environnementale et les manifestations indésirables dues aux perturbateurs endocriniens chimiques ou qui permettent d'en faire l'hypothèse.

En juin 2001, un deuxième atelier européen sur les perturbateurs endocriniens a eu lieu à Aronsborg (Bålsta) en Suède. Il s'est focalisé sur la surveillance, la recherche, les stratégies d'essai toxicologique et la coopération internationale. Il faut noter qu'il regroupait des experts du champ de la santé environnementale et des écotoxicologues.

Le rapport émet quelques recommandations :

- Accroître l'échange d'informations au niveau international et la coordination des recherches,
- Etudier les causes des effets sur la santé humaine et les écosystèmes,
- Mettre au point des méthodes d'essai sur invertébrés, amphibiens, reptiles, oiseaux,
- Identifier les raisons des différences géographiques en termes de prévalence des anomalies reproductives,
- Etudier les mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens (pas seulement les œstrogène-mimétiques), notamment sur la fenêtre critique d'exposition,
- Etudier les effets sur le système immunitaire et le système nerveux,
- Développer des outils de la génomique, la protéomique et la métabolomique,
- Renforcer les études d'exposition et épidémiologiques.

Suite à cet atelier, la Commission Européenne a accordé un important soutien à ces recherches à travers le 5ème PCRDT dans le cadre d'un appel d'offres conjoint des programmes "Qualité de vie" et "Energie, Environnement, développement durable". Trois priorités étaient définies : identifier les expositions, définir les effets critiques et analyser les risques. Les recherches financées se sont notamment orientées sur l'identification des voies d'exposition aux perturbateurs endocriniens pour l'homme et les organismes vivants, et le développement de techniques pour la détection et l'évaluation de leurs effets sur la santé.

Les efforts de recherche de la Commission Européenne portent actuellement en priorité sur l'identification de "groupes vulnérables". Parmi ceux-ci, les enfants figurent au premier plan. En effet,

le système endocrinien étant essentiel au bon développement de fonctions telles que la croissance ou la maturation sexuelle, l'exposition des enfants aux perturbateurs endocriniens est susceptible de se traduire par des conséquences plus importantes et dommageables. Les risques concernent donc les fœtus (exposition in utero), les enfants en bas âge, mais aussi les enfants pré-pubères.

Les recherches européennes sur les perturbateurs endocriniens ont été reconduites dans le cadre du 6ème PCRD. Le programme SCALE "Science, Children, Awareness, Legislation, Evaluation", dont l'objectif est d'aider à réduire les maladies liées aux facteurs environnementaux, recense les activités de recherche sur les perturbateurs endocriniens en Europe et se propose de définir des actions de recherche prioritaires. Ses conclusions devraient être rendues publiques à la conférence de l'OMS à Budapest en 2004.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BOENKE Achim, SEARLE Callum, KARJALAINEN Tumo, Contribution of european research to endocrine disruptors, Analytica chimica acta, 473, 2002, pp. 161-165.
- COLBORN Theo, DUMANOSKI Dianne, PETERSON MYERS John. Widespread Pollutants with Endocrine-disrupting Effects, IN : Our Stolen Future : Book Basics : Chemical Implicated.
- DEN HOND, E., et alii., 2002. "Sexual Maturation in Relation to Polychlorinated Aromatic Hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's Hypothesis Revisited", Environmental Health Perspectives;110 : 771-776.
- ERICKSON Britt E Analyzing the ignored environmental contaminants, The U.S. Geological Survey reports some of the first monitoring data on pharmaceuticals and other emerging organic wastewater contaminants in U.S. streams, Environmental science and technology, avril 1, 2002.
- GUNSOLUS Jeffrey L., CURRAN William S., University of Minnesota, Extension service, Herbicide mode of action and injury symptoms, North Central Regional Extension Publication no. 377, 1999, 21p.
- JOFFE M. Are problems with male reproductive health caused by endocrine disruption ? Occupational and Environmental Medicine 2001; 58:281-288.
- PILLIÈRE F. Perturbateurs endocriniens et effets toxiques, Colloque de l'ARET, Paris 30 et 31 mai 2002, INRS, Le Médecin du travail, no. 92, 4e trimestre 2002, pp. 377-381.
- PILLIÈRE F. Perturbateurs endocriniens et risques professionnels, INRS, Le Médecin du travail, no. 92, 4e trimestre 2002, pp. 337-352.
- An environment for better health, Integrated report of the ESF Environment and Health programme, Kroes R. (ed), revised edition june 1999.
- Comité scientifique des questions vétérinaires en rapport avec la santé publique (CSQVSP), Communication from the Commission to the council and the European parliament on the implementation of the Community Strategy for Endocrine Disruptors, Bruxelles, 2001.
- Endocrine Disruptor Resources, www.riskworld's.com/NEWS/99q1/nw9aa081.htm
- Environment and health (enhe), an ESF scientific programme, European Science Foundation, june 1997.
- European network on children's susceptibility and exposure to environmental genotoxicants, European Commission, Faculty of health sciences/University of Copenhagen, 5th framework programme "Quality of life management of living ressources", Key action 4 Environment and health.
- Groundwater pollution (gpoll), An ESF programme, European Science Foundation, february 2001.
- Implementation of the Community strategy for endocrine disruptors : a range of substances suspected of interfering with hormone systems of humans and wildlife (COM (1999) 706).
- Institute for Environment and Health : Environmental Endocrine Disruptors - Literature Update - January 2004. Produced by Karen Bradley. Edited by Phil Homes & Samantha Aylward.
- International Programme on Chemical Safety (IPCS). Global assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. WHO, 2002.
- La traque aux perturbateurs endocriniens, RDT info, no. 36, janvier 2003, pp. 30-33.
- New structures for the support of high-quality research in europe, A report from a high level working group constituted by the European Science Foundation to review the option of creating a European Research Council, ESF position paper, April 2003.
- Produits chimiques cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction, Classification réglementaire, Cahiers de notes documentaires. Hygiène et sécurité du travail, no. 187, 2e trimestre 2002 (INRS ND2168-187-02) 59 p.
- Social variations in health expectancy in europe, an ESF interdisciplinary programme in the social and medical sciences, European Science Foundation, february 2000.