

MAXIME LAFILLE  
FABIEN LOCATELLI  
JUN 2012

# **LES CAUSES DES PERTURBATIONS ENDOCRINIENNES ET LEURS IMPACTS SUR LES INDIVIDUS**

ÉTUDE DE CAS CHEZ LES POISSONS NOMMES  
« QUEUES A TACHE NOIRE » DANS LES LACS ET LES  
RIVIERES DU CANADA

## **SOMMAIRE**

Introduction	Page 3
Problématique	Page 4
Chronologie	Page 6
Définition des acteurs	Page 9
Explication du débat	Page 14
Récapitulatif des sources	Page 17
Annexes	Page 18

## INTRODUCTION

Alors que les thèmes de l'écologie, du développement durable et de la protection de l'environnement se sont démocratisés au cours des dernières décennies, l'opinion publique est devenue de plus en plus sensible à la **pollution des eaux** de lacs et de rivières. Cette pollution peut être définie comme étant une modification de la composition de l'eau ayant un caractère nuisible pour l'homme, la faune ou la flore. Elle a donc des conséquences pour différents acteurs que sont les humains, les animaux et les végétaux, qui s'exposent à des éléments éventuellement nocifs présents dans l'eau. C'est semble-t-il le cas pour les substances œstrogènes qui se trouvent dans l'eau et qui sont soupçonnées d'interagir de manière nocive avec les organismes des poissons d'eau douce. Telle est la thèse que soutient **une étude de l'Institut Armand-Frappier**, publiée dans la revue *Toxicological Sciences*. En effet, pour cette étude, des chercheurs de l'Institut Armand-Frappier et un chercheur d'Environnement Canada ont mis en évidence des observations réalisées au fleuve Saint-Laurent au Canada : les poissons de ce fleuve, et notamment une population de poissons appelés « **queues à tache noire** », sont soumis à des perturbations biologiques. Selon Louis-Gille Francoeur, chroniqueur des questions environnementales au quotidien montréalais *Le Devoir*, ces perturbations revêtent deux aspects : l'un correspond à une féminisation croissante de la population observée, pouvant aller jusqu'à un taux anormal de 50%, l'autre correspond à une diminution des fonctions reproductrices des mâles.<sup>1</sup> D'après l'ensemble de la communauté scientifique, ces phénomènes sont causés par une élévation de la concentration des **substances œstrogènes**. Par ailleurs, d'autres éléments présents dans le milieu aquatique, comme les pesticides, les détergents industriels, les BPC, etc, peuvent apparemment jouer le même rôle que les œstrogènes, comme en témoignent plusieurs observations. On peut citer l'exemple du Costa Rica, où des ouvriers agricoles exposés au chlordécone, un pesticide utilisé pour les bananeraies, ont montré des troubles de la fertilité.<sup>2</sup> Ainsi, les chercheurs de l'étude publiée dans *Toxicological Sciences* suspectent les « **perturbateurs endocriniens** » - autrement dit les molécules et substances chimiques étrangères au vivant et jouant le rôle des œstrogènes - d'être à l'origine d'un dérèglement biologique des poissons *queues à tache noire*, et donc éventuellement plus

---

<sup>1</sup> Louis-Gilles Francoeur | Pollution - Mutations sexuelles chez les poissons du Saint-Laurent | Ledevor.com | 16 février 2004 | <http://www.ledevor.com/non-classe/47572/pollution-mutations-sexuelles-chez-les-poissons-du-saint-laurent>

<sup>2</sup> Geneviève DUVAL et Brigitte SIMONOT | Les perturbateurs endocriniens : un enjeu sanitaire pour le XXIème siècle | Air Pur n°79 | 2010 | [http://www.appa.asso.fr/\\_adminsite/Repertoire/7/fckeditor/file/Revues/AirPur/Airpur\\_79\\_Duval.pdf](http://www.appa.asso.fr/_adminsite/Repertoire/7/fckeditor/file/Revues/AirPur/Airpur_79_Duval.pdf)

largement de la faune, et peut-être également des hommes. Sous ce nom générique de "perturbateur endocrinien", différentes molécules sont regroupées, telles que le Bisphénol A (trouvé dans l'eau sous forme d'emballages plastiques ou métalliques) et les PBDE (polybromodiphényléthers, aux effets neurotoxiques).

Cependant, **d'autres acteurs contredisent la thèse des perturbateurs endocriniens.** On peut notamment citer certains bilans du gouvernement du Canada, qui mettent en avant une réduction significative de la pollution des eaux.<sup>3</sup> De plus, même lorsque des entités politiques reconnaissent les conséquences négatives des perturbateurs endocriniens, les décisions prises sont jugées insuffisantes par la communauté scientifique. C'est le cas par exemple pour la décision française de suspendre la fabrication et l'importation des biberons au Bisphénol A, substance supposée être un perturbateur endocrinien.<sup>4</sup> Enfin, on ne peut nier le fait que la communauté politique met du temps à réagir aux nouvelles découvertes des scientifiques. En effet, on trouve par exemple sur le site du gouvernement canadien une liste établie par Environnement Canada, qui recense des règlements adoptés à propos de la pollution de l'eau. Cependant, le règlement le plus récent date de 2005, et la plupart date de 1999. Ainsi, les actualisations de la communauté politique à propos de la pollution de l'eau en général, et donc des perturbations endocriniennes en particulier, semblent peu fréquentes.<sup>5</sup>

Par ailleurs, il est important de souligner **les positions prises par les ministères.** En effet, s'ils sont favorables à la thèse soutenue par l'étude de l'Institut Armand-Frappier mettant en cause la pollution de l'eau dans le cas des perturbations endocriniennes, ils semblent parfois incapables d'agir. En témoigne le Canada, où le ministère de la Faune considère que c'est le ministère de l'Environnement qui est responsable de la pollution des eaux. Or, le ministère de l'Environnement ne s'intéresse pas aux œstrogènes présents dans l'eau, puisque ces œstrogènes n'ont d'effets que sur la faune.<sup>6</sup> Ainsi, au-delà de l'opposition des acteurs qui sont en faveur ou contre la thèse des perturbateurs endocriniens, il convient de soulever le problème de l'impuissance des ministères et l'inertie que certains acteurs du problème leur attribuent.

---

<sup>3</sup> Cf. note 1.

<sup>4</sup> Cf. note 2.

<sup>5</sup> Ministère de la Justice Canadien | Règlement sur certaines substances toxiques interdites | 2005 | <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2005-41/page-1.html>

<sup>6</sup> Cf. note 1.

## PROBLEMATIQUE

Finalement, le **point de passage obligé** de la controverse en question ici est la cause des perturbations endocriniennes des queues à tache noire. En effet, personne ne contredit l'existence de ces perturbations en elles-mêmes. Mais **quelle est la cause des perturbations endocriniennes de ces poissons ?** C'est cette interrogation qui est l'enjeu ici. Pour certains, cette cause est évidente : il s'agit des substances chimiques naturelles présentes dans l'eau, appelées « perturbateurs endocriniens ». Pour la communauté scientifique, qui semble impuissante face à ce problème, la surconcentration de « perturbateurs endocriniens » provient de rejets chimiques, notamment déversés par les industriels. De plus, d'autres questions surviennent, élargissant le champ du débat. En effet, si les perturbateurs endocriniens sont bien nocifs sur les poissons du Saint-Laurent, quel est leur impact sur l'ensemble de la faune et de la flore, et quel sera-t-il sur les hommes ?

En prenant du recul sur cette problématique scientifique, nous sommes donc amenés à nous demander pourquoi la réaction des politiques sur le plan de la réglementation des rejets chimiques est-elle peu présente, voire absente ?

## CHRONOLOGIE

Avant de s'intéresser plus précisément aux acteurs mis en scène dans le débat qui porte sur les supposés perturbateurs endocriniens et au débat qui les anime, intéressons-nous à la chronologie de cette controverse. Les préoccupations pour les perturbateurs endocriniens présents dans l'eau remontent aux années 1950.

Années 50 : Les informations précises sont difficiles à avoir mais on apprend malgré tout que des recherches ont permis de réaliser que la fertilité masculine est en diminution dans les pays industrialisés.<sup>7</sup>

Années 60 : Constatation par des éleveurs d'une baisse de fertilité chez les visons dans la région du lac Michigan en Amérique du Nord. Ceci sera plus tard rapporté à la contamination des poissons par les polychlorobiphényles (PCB), isolants des équipements électriques.<sup>8</sup>

1962 : Première preuve scientifique d'un réel impact du DDT sur la reproduction par Rachel Carson dans son ouvrage *Silent Spring*.<sup>9</sup>

Laps de temps durant lequel le sujet est apparemment momentanément oublié, jusqu'à un accident.

Années 80 : Découverte de malformations chez les bébés alligators du lac Apopka en Floride, ainsi que d'une démasculinisation et d'une stérilité reliées à un accident survenu dans une usine chimique produisant du Dicofol. Cette découverte relance les recherches au sujet des perturbateurs endocriniens.<sup>10</sup>

1991 : Conférence de Wingspread regroupant 21 scientifiques multidisciplinaires autour du sujet des « perturbateurs endocriniens », terme qu'ils créent en cette occasion. Cette réunion a pour but d'intégrer et d'évaluer plusieurs recherches provenant de différentes disciplines mais tous centrées autour des perturbateurs endocriniens. Elle vise aussi à identifier les conclusions qui peuvent être dessinées avec la confiance des données

---

<sup>7</sup> Wikipédia | Mis à jour en mai 2012 | [http://fr.wikipedia.org/wiki/Perturbateur\\_endocrinien](http://fr.wikipedia.org/wiki/Perturbateur_endocrinien)

<sup>8</sup> Cf. note 2.

<sup>9</sup> Rachel Carson | *Silent Spring* | Publié par Houghton Mifflin le 27 septembre 1962

<sup>10</sup> Cf. note 2.

existantes et à établir un agenda de recherches sur les points à éclairer.<sup>11</sup> Ainsi, il est dorénavant évident que la communauté scientifique est en accord avec les effets négatifs qu'ont les perturbateurs endocriniens, à la fois sur la faune, mais également sur l'homme.

1997 : Le Programme International sur la Sécurité Chimique (PISC) a été prié par le Forum intergouvernemental sur la sécurité chimique et les Responsables de l'Environnement du G8 dans la Déclaration sur la salubrité de l'environnement de l'enfant de 1997, de faire le point au niveau mondial sur l'état actuel des connaissances scientifiques relatives aux effets éventuels des perturbateurs endocriniens chimiques sur l'homme et les espèces sauvages. Plus de soixante scientifiques de différents pays ont participé à l'élaboration de ce document alarmant.<sup>12</sup>

2002 : Rédaction du rapport de l'« Evaluation mondiale des connaissances scientifiques sur les perturbateurs endocriniens » par l'Organisation Mondiale de la Santé.

2003 : Constanze MacKenzie constate à travers ses recherches sur les effets des perturbateurs endocriniens, que le ratio de sexe des habitants de la région de Aamjiwnaang au Canada, proche de pollueurs (du type station d'épuration), a chuté de 1999 à 2003 de manière significative.<sup>13</sup> Par ailleurs, elle constate également un lien financier très fort entre les populations de cette région et les industries qui font vivre la population.

2005 : Déclaration de Prague sur les perturbateurs endocriniens. Inquiets à propos des dysfonctionnements de plus en plus fréquents des fonctions reproductives des jeunes hommes, et de la hausse du nombre de cancers des organes reproductifs (seins et testicules), environ 130 scientifiques réclament la mise en place d'une législation plus forte pour diminuer les risques liés aux perturbateurs endocriniens, ainsi que davantage d'investissements dans la recherche.<sup>14</sup>

---

<sup>11</sup> Work on Waste USA | The Wingspread Conference - July 1991 | Publié par Ellen & Paul Connett | Décembre 1992 | <http://www.americanhealthstudies.org/wastenot/wn220.htm>

<sup>12</sup> Circulaire d'information de Intergovernmental Forum on Chemical Safety | Vol.2 No. 7 | 14 novembre 2002 | [www.who.int/entity/ifcs/documents/general/Vol2\\_7\\_fr.rtf](http://www.who.int/entity/ifcs/documents/general/Vol2_7_fr.rtf)

<sup>13</sup> D'après une interview de Constanze Mackenzie sur ses recherches sur les perturbations endocriniennes | [http://www.emcom.ca/summaries/mackenzie\\_inter.shtml](http://www.emcom.ca/summaries/mackenzie_inter.shtml)

<sup>14</sup> Claire Avignon | Déclaration de Prague sur les perturbateurs endocriniens | JournaldeLenvironnement.com | 6 juillet 2005 | <http://www.journaldeLenvironnement.net/article/declaration-de-prague-sur-les-perturbateurs-endocriniens,12073>

23 juin 2010 : L'Assemblée Nationale française a adopté la décision du Sénat du 25 mars 2010 suspendant la fabrication et l'importation des biberons au Bisphénol A. Cette décision est jugée insuffisante par certains membres de la communauté scientifique. Néanmoins, cette décision semble montrer une sensibilisation des politiques vis-à-vis de la question de la toxicité des perturbateurs endocriniens, notamment durant la période de vulnérabilité chez le fœtus et l'enfant.<sup>15</sup>

Finalement, il est important de souligner l'évolution du problème des perturbateurs endocriniens pour les différents acteurs. En effet, petit à petit, le problème passe du petit monde de l'éleveur local, qui constate une anomalie dans la reproduction de son troupeau, au grand monde où l'on traite alors le problème des perturbateurs endocriniens comme un problème de santé mondial. Cela concerne graduellement la communauté scientifique qui devient alors unie en 1991 autour de la Conférence de Wingspread. Par conséquent, si le problème au sein du petit monde est celui de désordres biologiques dans une population de poissons dans une région précise du Canada, il est lié à celui dans le grand monde par l'inquiétude de l'effet hypothétique d'une consommation trop excessive de ce type molécules via les poissons du petit monde ou plus largement via une consommation implicite par l'air de molécules responsables de dérèglements.

---

<sup>15</sup> Cf. note 2



## DEFINITION DES ACTEURS

La thèse soutenue par les chercheurs de l'Institut Armand-Frappier met en scène différents acteurs, directement concernés par les problèmes formulés. Intéressons-nous à présent à ces différents acteurs et à la manière dont ils sont liés entre eux et dont ils sont liés au problème en question. Un diagramme récapitulera ensuite les interactions entre ces acteurs.

Les **queues à tache noire** sont les premiers acteurs concernés, en tant qu'ils sont le sujet de l'étude initiale. Ils correspondent à la population de poissons observés par les chercheurs dans le fleuve Saint-Laurent. Alors que le Canada regorge de ressources d'eau douce, le nombre d'espèces de poissons nageant dans ces eaux est relativement restreint (moins de 200 espèces de poissons d'eau douce contre 800 espèces de poissons marins).<sup>16</sup> Parmi ces poissons d'eau douce, il y a la perche, le brochet, la truite, mais également d'autres poissons plus petits, appelés collectivement « ménés ». <sup>17</sup> Les queues à tache noire (*Notropis hudsonius*) sont des petits poissons particuliers : ils doivent leur nom à une petite tache noire présente sur leur nageoire caudale, généralement de couleur claire.<sup>18</sup>



*Poisson queue à tache noire mâle stérile*

Concernant ces acteurs, il est important de souligner le fait que personne ne nie la féminisation croissante et la diminution des fonctions reproductrices des mâles : c'est la cause de ces perturbations biologiques qui est en question.

---

<sup>16</sup> Les poissons du Québec | [http://redpath-museum.mcgill.ca/Qbp\\_fr/poissons/Poissons.htm](http://redpath-museum.mcgill.ca/Qbp_fr/poissons/Poissons.htm)

<sup>17</sup> Les Queues à tâches noires | [http://www.pc.gc.ca/apprendre-learn/prof/sub/faune-wild/fi/tache-shiner\\_f.asp](http://www.pc.gc.ca/apprendre-learn/prof/sub/faune-wild/fi/tache-shiner_f.asp)

<sup>18</sup> Fiche descriptive du Queue à tache noire | <http://cours.cegep-st-jerome.qc.ca/101-nya-m.b/etang/Queuetachenoire/Cdnohud.htm>

La **communauté scientifique** est un autre acteur important dans ce débat, puisqu'elle est en lien avec de nombreux autres acteurs de la controverse. Ils sont inévitablement liés aux premiers acteurs que sont les queues à tache noire, dans le sens où ces poissons correspondent aux points de départ de leur étude. Les queues à tache noire sont le sujet de l'observation, et par conséquent le fondement, de la communauté scientifique. Notons également que les scientifiques ont le même type de lien vis-à-vis des consommateurs, puisque ceux-ci sont également observés. La communauté scientifique joue non seulement un rôle d'information vis-à-vis des consommateurs, mais aussi un rôle d'appui théorique envers les associations, les médias, et les ministères. En effet, c'est la communauté scientifique qui a rendu publiques ses observations supposant l'existence de perturbateurs endocriniens. Ici, ce sont les chercheurs qui ont réalisé l'étude à l'origine de la controverse qui sont les principaux concernés. Parmi eux se trouvent six chercheurs de l'institut Armand-Frappier, un chercheur d'Environnement Canada (qui correspond au ministère canadien de l'Environnement), ainsi que des étudiants et des professeurs de l'institut Armand-Frappier. Daniel Cyr, l'un de ces professeurs, est un nom à retenir : c'est lui qui a présenté les résultats de l'étude aux ministères en 2004. L'étude est le résultat de recherches menées entre 1999 et 2004, autour de Montréal et sur l'Outaouais, dans les différents lacs et rivières de la région, comme on peut le voir sur la carte ci-dessous.



*Région de Montréal et de l'Outaouais  
où la féminisation des populations piscicoles est croissante*<sup>19</sup>

<sup>19</sup> Wikipédia | Le fleuve du Saint-Laurent | Mis à jour le 13 mai 2012 | [http://fr.wikipedia.org/wiki/Fleuve\\_Saint-Laurent](http://fr.wikipedia.org/wiki/Fleuve_Saint-Laurent)

Mais il convient de ne pas oublier aussi les collègues scientifiques qui ne connaissent pas forcément le sujet des queues à tache noire et des perturbateurs endocriniens, mais qui participent à la controverse via les colloques, les expertises, les études et les découvertes qui concernent le sujet étudié ici.

La **communauté politique** joue également un rôle important dans cette controverse. En effet, lorsqu'il est question d'environnement et de santé publique, les ministères et autres corps politiques font partie des acteurs, puisque la législation dépend en partie d'eux. Ils agissent notamment sur les industriels, en proclamant une réglementation sur les rejets de polluants. C'est le cas par exemple en juin 2010, lorsque des corps politiques français interdisent la fabrication des biberons au Bisphénol A. De plus, les ministères sont très liés à la communauté scientifique : des problèmes soulevés par la communauté scientifique dépendent les décisions politiques. Autrement dit, ils sont alertés par les chercheurs. Cependant, il convient de noter que les ministères, bien qu'ils soient des acteurs importants de la controverse, sont souvent impuissants. Par exemple, selon les propos de Louis-Gilles Francoeur, au Canada, le ministère de la Faune considère le ministère de l'Environnement comme responsable de la pollution des eaux. Or, dans la controverse, cette pollution a un effet sur les poissons queues à tache noire, donc autrement dit sur la faune. Le ministère de l'Environnement ne s'intéresse donc pas à cette pollution, qui concerne la faune, et pas l'environnement.<sup>20</sup> Ainsi, paradoxalement, alors qu'ils jouent un rôle crucial parmi les acteurs de la controverse, les ministères se retrouvent incapables d'agir.

Il convient de noter également le rôle que jouent les **associations**, comme Green Facts, association écologiste, qui font pression sur les ministères. De plus, grâce à l'appui théorique que leur fournit la communauté scientifique, les associations sont en mesure d'informer les consommateurs, et ce notamment via les médias.

---

<sup>20</sup> Cf. note 1.

Les **consommateurs** sont des acteurs qui ont une place importante dans cette controverse. Premièrement, ils consomment des poissons queues à tache noire. Certains consomment d'ailleurs ces poissons trois fois par semaine, et c'est en cela qu'ils sont également en lien avec les scientifiques : en devenant leur sujet d'observation.<sup>21</sup> Un lien d'information les lie également aux associations.

Les **industriels** font également partie des acteurs de cette controverse. En effet, ce sont eux qui rejettent des substances chimiques dans les eaux des lacs et rivières, qui sont soupçonnées d'être des perturbateurs endocriniens pour les queues à tache noire et les autres individus. D'autre part, ils sont soumis à la législation des ministères, concernant les rejets de polluants dans l'eau.

Il convient de ne pas oublier les **médias** qui, sans jouer un rôle fondamental, sont tout de même des intermédiaires dans la chaîne de l'information. En effet, les associations passent parfois par les médias pour informer les consommateurs. De même, les scientifiques, en publiant leurs découvertes, comme c'est le cas pour l'étude de l'Institut Armand-Frappier publiée dans la revue *Toxicological Sciences*, informent les consommateurs via les médias. Pour plus de clarté, les médias, simples intermédiaires, ne sont pas présentés sur le diagramme récapitulatif.

Finalement, la situation des acteurs apparaît comme étant complexe. Tout d'abord, ces acteurs sont très nombreux, notamment du fait de l'étude initiale, qui porte non seulement sur les queues à tache noire, mais aussi sur les hommes. Ensuite, les interactions entre chacun des acteurs ne sont souvent pas à sens unique. Par exemple, entre scientifiques et consommateurs, il y a de l'observation, mais aussi de l'information. Enfin, les liens des acteurs avec le problème soulevé dans l'étude sont ambivalents. Tel est le cas des ministères, qui peinent à agir, malgré le rôle crucial de législateurs qu'ils endossent. Pour résumer la situation des acteurs et les liens qui les définissent, voici un diagramme

---

<sup>21</sup> Cf. note 1.

récapitulatif. Les acteurs principaux, placés au centre, sont les queues à tache noire, les scientifiques et les ministères.

D'autre part, la définition de certains acteurs reste floue : en effet, les industriels, qui sont les responsables des rejets toxiques dans l'environnement ne sont pas déclarés au grand jour sur ce sujet controversé. Leur intérêt est de relativiser ces perturbations biologiques dans la nature et de ne pas attirer l'attention sur eux et les risques potentiels de leurs activités.

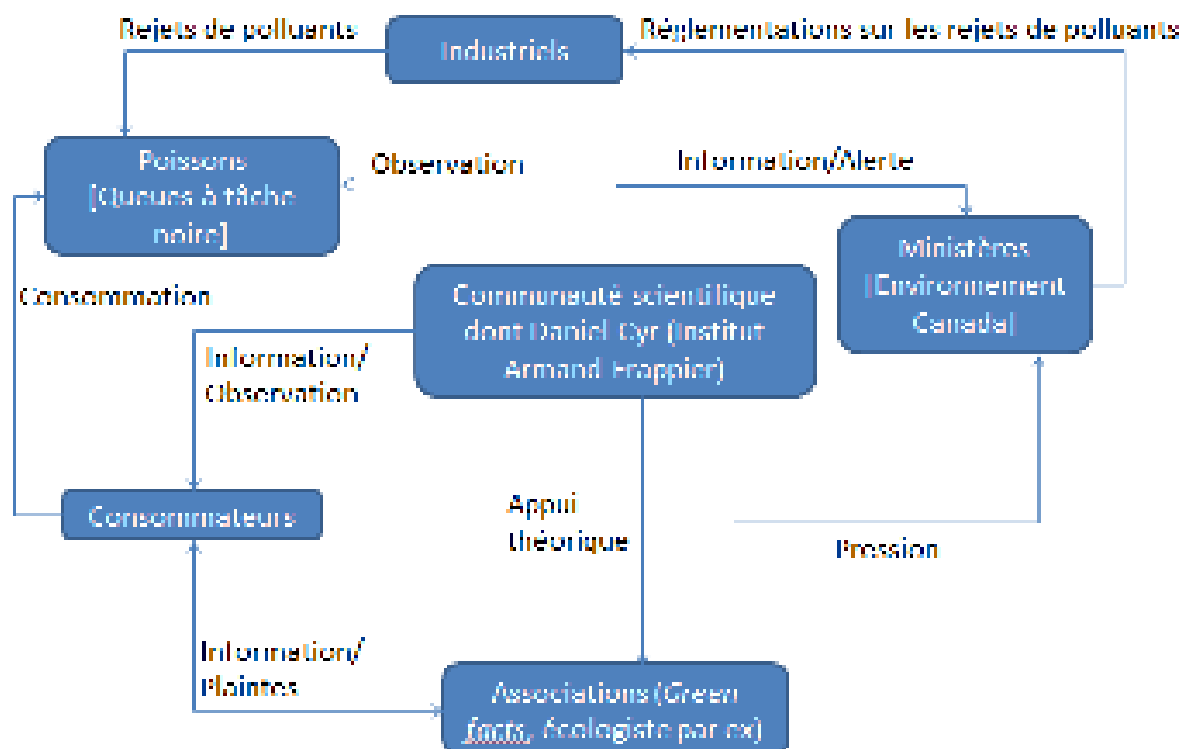


Diagramme récapitulatif des acteurs

## EXPLICATION DU DEBAT

La problématique des perturbations endocriniennes étudiée au Canada dans la région du Saint-Laurent n'est pas seulement une question locale : elle s'étend jusqu'en France où les gouvernements successifs s'enquière de la situation et des conséquences possibles du phénomène de rejets de polluants dans l'environnement.

A la date du 20 décembre 2002, Madame Roselyne Bachelot, alors ministre de l'Écologie et du Développement Durable a affirmé sa volonté d'intéressement au **Comité de la Prévention et de la Précaution** sur le sujet des substances ayant une action de perturbation endocrinienne. Pour ce qui est du cadre de l'étude, la ministre a décidé de missionner les spécialistes sur les risques potentiels de ces perturbations, en se basant sur 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. » Ainsi, la volonté d'action de ce ministère montre que ce sujet suscite des réactions de la classe politique, pour tenter de déterminer si oui ou non cela est un possible problème de santé national et même international.

A la suite de leur publication datée du **19 décembre 2003**<sup>22</sup>, le CPP émet plusieurs recommandations. Tout d'abord, il recommande que les efforts de recherche français soient plus inscrits dans la dynamique internationale existante ; ensuite il tient à ce que soit faite une identification d'actions permettant de réduire les expositions des populations ; et enfin il tient à ce que soient caractérisés les dommages dont on peut craindre qu'ils soient dus aux perturbateurs endocriniens.

Le rapport produit par le CPP pose des interrogations et des lignes de conduite précises à mener pour mieux cerner la question des perturbateurs endocriniens. Mais les changements au sein des gouvernements ainsi que les réelles prises de consciences des risques conditionnent la mise en place de réglementations fermes et elles sont donc par conséquent rares.

---

<sup>22</sup> Comité de la prévention et de la précaution, dépendant du Ministère de l'Écologie et du Développement Durable | Les perturbateurs endocriniens, quels risques ? | 19 Décembre 2003

Ainsi nous pouvons nous demander si l'établissement de normes de rejets pour les substances jugées comme étant responsables de perturbations endocriniennes ne sera possible que si la recherche démontre au grand jour que ces composés ont un effet négatif sur l'organisme reproducteur humain.

## CONCLUSION

Le problème des perturbations biologiques des « queues à tache noire » est toujours un sujet houleux dans la région canadienne du fleuve Saint-Laurent : les multiples acteurs - pas toujours très tangibles – débattent autour de ce sujet sans pouvoir trouver une réponse définitive ou des accords permettant de stopper cette contamination. D'un côté la communauté scientifique, se basant sur leurs expériences, alerte le reste des acteurs sur les enjeux du problème qu'ils jugent alarmant : L'accumulation de substances œstrogènes chez les mammifères est possible et se transmet simplement à travers la chaîne alimentaire. Cependant, elle dispose d'un rayonnement réduit face aux instances capables de légiférer sur la situation, tels que les ministères concernés. Son rayonnement ne sera plus grand que si les chercheurs parviennent à démontrer explicitement la dangerosité des accumulations œstrogènes chez l'homme, ce qui semble difficile à ce jour.

Par ailleurs, on peut se poser la question des intérêts économiques des différentes parties. En effet les populations se situant à proximité des usines et industries rejetant des substances dangereuses ont leur intérêt à ne pas les voir disparaître puisqu'ils y travaillent et en dépendent donc économiquement. Ainsi, même si l'alerte écologique est donnée, à quel prix ces populations vont aller dans le sens de la répression de ces usines ? Il s'agit donc ici d'un frein à l'évolution du problème.



## RECAPITULATIF DES SOURCES

### **Sites Internet :**

- Louis-Gilles Francoeur | Pollution - Mutations sexuelles chez les poissons du Saint-Laurent | Ledevoir.com | 16 février 2004 | <http://www.ledevoir.com/non-classe/47572/pollution-mutations-sexuelles-chez-les-poissons-du-saint-laurent> (cf. annexe n°1)
- Ministère de la Justice Canadien | Règlement sur certaines substances toxiques interdites | 2005 | <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2005-41/page-1.html>
- Wikipédia | Les perturbateurs endocriniens | [http://fr.wikipedia.org/wiki/Perturbateur\\_endocrinien](http://fr.wikipedia.org/wiki/Perturbateur_endocrinien)
- Interview de Constanze Mackenzie sur ses recherches sur les perturbations endocriniennes | [http://www.emcom.ca/summaries/mackenzie\\_inter.shtml](http://www.emcom.ca/summaries/mackenzie_inter.shtml) (cf. annexe n°2)
- Claire Avignon | Déclaration de Prague sur les perturbateurs endocriniens | Journaldelenvironnement.com | 6 juillet 2005 | <http://www.journaldelenvironnement.net/article/declaration-de-prague-sur-les-perturbateurs-endocriniens,12073>

### **Articles :**

- Geneviève DUVAL et Brigitte SIMONOT | Les perturbateurs endocriniens : un enjeu sanitaire pour le XXIème siècle | Air Pur n°79 | 2010 | [http://www.appa.asso.fr/\\_admsite/Repertoire/7/fckeditor/file/Revue/AirPur/Airpur\\_79\\_Duval.pdf](http://www.appa.asso.fr/_admsite/Repertoire/7/fckeditor/file/Revue/AirPur/Airpur_79_Duval.pdf) (cf. annexe n°3)
- Circulaire d'information de Intergovernmental Forum on Chemical Safety | Vol.2 No. 7 | 14 novembre 2002 | [www.who.int/entity/ifcs/documents/general/Vol2\\_7\\_fr.rtf](http://www.who.int/entity/ifcs/documents/general/Vol2_7_fr.rtf) (cf annexe n°4)
- Work on Waste USA | The Wingspread Conference - July 1991 | Publié par Ellen & Paul Connett | Decembre 1992 | <http://www.americanhealthstudies.org/wastenot/wn220.htm>
- Comité de la prévention et de la précaution, dépendant du Ministère de l'Écologie et du Développement Durable | Les perturbateurs endocriniens, quels risques ? | 19 Décembre 2003 (cf. annexe n°5)

### **Ouvrages :**

- Rachel Carson | Silent Spring | Publié par Houghton Mifflin le 27 septembre 1962.

## ANNEXES

### ANNEXE N°1

*Article qui constitue le point de départ de nos recherches*

#### **POLLUTION - MUTATIONS SEXUELLES CHEZ LES POISSONS DU SAINT-LAURENT**

#### **LA PRESENCE DE SUBSTANCES ŒSTROGENES DANS L'EAU POURRAIT AFFECTER LES HUMAINS**

[Louis-Gilles Francoeur](#) 16 février 2004

Les concentrations de substances œstrogènes dans l'eau du Saint-Laurent et de l'Outaouais atteignent depuis quelques années des amplitudes telles que les mâles de certaines espèces de poissons indicateurs, comme le modeste mené «Queue à tache noire», sont en voie de féminisation dans des proportions atteignant à certains endroits plus de 30 %, voire jusqu'à 50 %. D'autre part, un pourcentage inquiétant des poissons analysés affichent une diminution draconienne des fonctions reproductrices chez les mâles.

C'est ce que révèle une étude signée par six chercheurs de l'Institut Armand-Frappier et un chercheur d'Environnement Canada, qui a été publiée sans tambour ni trompette au cours des derniers mois dans la revue *Toxicological Sciences*. Cette étude synthétise plusieurs recherches réalisées par des étudiants et des professeurs du même institut, au cours des cinq dernières années, autour de Montréal et sur l'Outaouais.

Un complément inquiétant et tout récent de cette recherche soulève l'hypothèse d'incidences possibles sur les humains. En effet, les chercheurs ont voulu savoir si des mammifères pouvaient être affectés par les substances œstrogènes qui affectent la reproduction des poissons.

Ils ont donc nourri des rats de laboratoire avec des queues à tache noire capturés dans le Saint-Laurent, la source d'eau potable de millions de Québécois. «Nous avons noté, explique Daniel Cyr, un professeur de l'Institut Armand-Frappier qui est coauteur de la recherche initiale, une baisse de la production de spermatozoïdes chez les rats mâles et une réduction sensible de la motricité de leurs spermatozoïdes. Cette recherche nous révèle un phénomène inconnu jusqu'à présent: la bioaccumulation des substances œstrogènes est possible et nous avons assisté à son transfert d'une espèce à l'autre dans la chaîne alimentaire, d'un poisson à un mammifère. On ne peut évidemment pas en tirer la conclusion que les humains seront affectés. Mais cela soulève l'hypothèse que les gros mangeurs de poissons du fleuve ou des régions où on trouve des concentrations de substances œstrogènes pourraient être affectés. C'est une hypothèse que nous voulons clarifier par de nouvelles recherches.»

Selon ce chercheur, des personnes qui pêchent intensivement autour de Montréal et qui consomment leurs poissons trois fois par semaine pourraient être à risque. Le phénomène est d'autant plus vraisemblable que les chercheurs ont établi, par des études complémentaires, que les dorés, l'espèce sportive la plus prisée des pêcheurs sur le fleuve et l'Outaouais, sont eux aussi affectés par les substances œstrogènes, quoique différemment que les queues à tache noire mâles. Au lieu d'affecter les mâles, les œstrogènes donnent à la thyroïde le signal de ralentir la maturation des œufs chez les femelles, œufs qui n'arrivent plus à terme au moment où les mâles sont prêts à les fertiliser.

Plusieurs types de contaminants chimiques peuvent être perçus par le système hormonal des vivants comme un message chimique transporté par une hormone normale. On appelle ces substances des «modulateurs endocriniens», parce que les informations qu'ils transmettent, vraies ou fausses, induisent des signaux dans les cellules et le système glandulaire. Plusieurs chercheurs les décrivent comme des «imposteurs endocriniens», puisque ce sont de faux messagers hormonaux.

Parmi les produits susceptibles de provoquer ce type de réponse biologique, on trouve des détergents industriels comme les nonyl-phénols, un grand nombre de pesticides utilisés en agriculture, les BPC, des effluents de papeteries qui contiennent notamment certains œstrogènes présents dans les écorces, ainsi que l'urine des femmes qui prennent des anovulants.

Globalement, écrivent les chercheurs, l'étude démontre «l'existence d'une contamination ostrogénique significative dans le fleuve Saint-Laurent, qui est associée avec un arrêt de la fonction reproductrice chez les mâles» de certaines espèces de poissons.

Cette recherche, qui contredit plusieurs bilans gouvernementaux faisant état d'une réduction significative de la pollution des eaux du fleuve, démontre que les poissons indicateurs affichent des taux de vitellogénine élevés. La vitellogénine est une protéine produite dans le foie des poissons qui aboutit, via le sang, aux ovaires, où elle amorce la formation du jaune des œufs. Il s'agit là d'un phénomène normal, sauf, bien entendu, lorsqu'il se produit chez des mâles! La production de vitellogénine peut être activée par un contaminant chimique que le système hormonal des poissons confond avec un œstrogène produit par le système hormonal.

Les sites où les fonctions de reproduction des queues à tache noire sont les plus atteintes se retrouvent en aval de l'émissaire de Montréal, de l'île-aux-Vaches jusqu'à l'île Saint-Ours. Les chercheurs ont aussi retrouvé des atteintes au système reproducteur des queues à tache noire mâles en amont de Montréal, mais surtout du côté de l'Outaouais. Très peu du côté du lac Saint-Louis. Des recherches récentes et non publiées, précise Daniel Cyr, indiquent que le phénomène de la féminisation des poissons mâles sous l'action des substances œstrogènes est courant et important dans l'Outaouais «jusqu'à la hauteur de Gatineau».

Parmi les problèmes détectés chez les queues à tache noire mâles, on note des taux inusités de vitellogénine dans les mâles, l'apparition d'organes sexuels féminins dans les organes reproducteurs (un phénomène que les chercheurs appellent «intersexe»), l'immaturité sexuelle, qui peut atteindre 100 % des cohortes à certains endroits comme les sites d'échantillonnage en aval de l'émissaire de Montréal, ainsi que des baisses dans la rapidité et dans la longévité des spermatozoïdes. À l'île Verte ainsi qu'à l'île Beauregard, en aval de l'émissaire de Montréal, on a noté la présence d'ovaires en formation dans le sexe des poissons mâles dans des proportions de 32 % et de 27 %.

#### Des ministères impuissants

Daniel Cyr a présenté les résultats de cette recherche étonnante aux responsables québécois de la faune de la région de Montréal. Il n'en revient pas de constater à quel point la séparation des ministères responsables de la faune et de l'environnement a d'importantes conséquences potentielles sur la santé publique et celle des écosystèmes.

Les responsables du ministère de la Faune, raconte le chercheur, disent que les phénomènes de pollution ne relèvent pas d'eux mais du ministère de l'Environnement. Or ceux de l'Environnement ne suivent pas les poissons et ne détectent donc que rarement les problèmes qui les affectent. Cela rend donc à peu près impossible la découverte de problèmes comme celui des substances œstrogènes découvertes par le groupe de l'Institut Armand-Frappier. «Ailleurs dans le monde, affirme Daniel Cyr, on regarde ce qui se passe dans la chaîne alimentaire, soit chez les animaux, pour déceler les problèmes susceptibles de rejoindre les humains via la chaîne alimentaire. Au Québec, l'Environnement fait des analyses d'eau et y cherche en général les produits chimiques pour lesquels le ministère a mis en place des plans de réduction.» Résultat: si l'Environnement cherche des BPC dans l'eau, une substance qu'il gère au moyen d'un règlement, il est fortement susceptible de noter que leur concentration diminue. Mais les tests de BPC ne peuvent pas révéler la présence d'œstrogènes et leurs incidences, à moins que quelqu'un ne regarde la faune, ce qui n'est pas du ressort de l'Environnement...

Friday, June 08, 2012

search

the information site on endocrine disruption

## Research Summaries

welcome

about this site

what's new?

endocrine primer

endocrine disruption

science and issues

health concerns

key papers

research summaries

bibliography

glossary



### Interview with Constanze Mackenzie

**Constanze Mackenzie** is currently a 4th year medical student at the University of Ottawa. Prior to pursuing a career in medicine, she completed her undergraduate degree in Toxicology and Environmental Science at the University of Western Ontario and a M.Sc. in Wildlife Toxicology at Trent University. Her interest in the health effects of endocrine disrupting compounds started with her research on changes in sexual differentiation in frogs exposed to endocrine disruptors.



It was this background in wildlife toxicology and serendipity that led her to research changes in the sex ratio of the Aamjiwnaang First Nation community. She plans to pursue a career in medical toxicology.

#### 1. What are the implications of the results of this study?

There is evidence from wildlife and human populations that contaminants can alter the reproductive ability of populations. We have a high index of suspicion that this community has multiple chemical exposures based on their proximity to the industrial plants and contaminant levels on the reserve. The observed sex ratio between the years 1999 to 2003 of 35% boys is outside the range of normal variation, even for a small sample population. Together with the downward trend in sex ratio over the last 10 years, we believe that there is enough evidence that we should be concerned about the effects of contaminants on this community and it warrants further study to determine the cause of the phenomenon. To date this community is not known to have a single high dose exposure to a single chemical compound, rather there have likely been chronic exposures to multiple contaminants over time. If future studies show a role for contaminant exposure in the decline in sex ratio of this community, this would have great implications for our understanding of the effects of chronic exposure to multiple contaminants on reproduction in human populations.

#### 2. Are there any methodological issues involved in this study which may influence the overall interpretation of the results?

We acknowledge that there are several limitations to this study:

- Small sample size. This community has a total population just over 850 with approximately 20-40 live births per year.
- Short study period. We studied all available live birth data available for this community, with the full length of record spanning 20 years.
- Unable to eliminate other factors that have been shown to have a small influence on sex ratios such as smoking, parity, and parental age. Although we have tried to account for some of the socioeconomic factors by comparing the sex ratio data with data from another Chippewa First Nation community that is located away from the industrial sites. This "control" Chippewa community did not show any change in sex ratio when compared to expected sex ratio for Canada.
- No known chemical exposure has been documented for this community and we are unable to show cause and effect without exposure data.

3. **Due to the proximity of the community to several large industrial plants it was proposed that endocrine disrupting compounds may be responsible for the observed decline in sex ratio. Could you comment on some of the issues related specifically to the exposure assessment of the community to endocrine disrupting compounds?**

The community is located in the centre of a heavily industrial area and there are documented high concentrations of contaminants on the reserve land including persistent organic pollutants such as PCBs, HCB, mirex, PAHs, and metals (copper, nickel, lead, mercury, arsenic, chromium, manganese, iron) (e.g. levels of mercury and lead are 10 x higher than the acceptable lower limit). In addition to this, the surrounding industry has multiple emissions that have been identified as EDCs including phthalates, dioxins and furans, and HCB. Although there are multiple potential routes of exposure to contaminants such as endocrine disrupting compounds for this population, we do not have exposure data for this community at this time. Future studies will hopefully clarify the routes and types of exposures that this population has, including air, water, food, and transdermal exposures.

4. **Is it possible to obtain an estimate of individual exposure to endocrine disrupting compounds for residents in this community?**

Blood and urine samples are one method to estimate individual exposure to EDCs for this community.

5. **Is there any evidence of declining sex ratios in other communities in the Sarnia-Lambton Chemical Valley region?**

Unpublished preliminary results of an assessment of sex ratios in other communities in the area done by another researcher have indicated that there may also be a decline in sex ratio in communities south of Aamjiwnaang, but not north in Sarnia. These results need to be interpreted cautiously since they have been calculated using Statistics Canada sex ratio data for an age cohort of 0-4 instead of live birth sex ratio data as was done in our assessment of Aamjiwnaang First Nation sex ratio. Using a 0-4 age cohort as a data set introduces a number of variables that could influence the sex ratio including perinatal and infant mortality. In addition to this, the Aamjiwnaang First Nation truly has a unique environment with their close proximity to multiple industries that is not the case to the same extent for the other communities in the Sarnia region.

6. **The article mentions that a community health survey is currently under way to collect additional information about the factors that could be contributing to the observed decrease in the proportion of male births in the Aamjiwnaang First Nation community. Could you describe how this information will be used to further assess the observed change in sex ratio.**

As part of the community health survey, we are collecting information about miscarriages and stillbirths in the community as well as smoking rate, parity, and length of residency on the reserve land. This information will hopefully allow us to rule out some confounding factors that may be influencing the sex ratio.

7. **What is the significance of community-based participatory research?**

Community-based participatory research means that the community plays a large role in deciding the direction that future research will take. This empowers the community to play an active role in understanding the health of their people and the influences on their health.

8. **How have the results been communicated to the participants? What was their reaction? Were the limitations of the study explained?**

The community has been actively involved throughout the process of this study and has been informed of the results and the limitations of the study. The reaction from the community has been understandably mixed. There is a general concern for the health and well being of the community, but there are also strong financial links within the community to the neighbouring industries.

---

©copyright McLaughlin Centre, Institute of Population Health, University of Ottawa  
[info@emcom.ca](mailto:info@emcom.ca)

# LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : UN ENJEU SANITAIRE POUR LE XXI<sup>ÈME</sup> SIÈCLE

Geneviève DUVAL<sup>1</sup>  
Brigitte SIMONOT<sup>2</sup>

<sup>1</sup> CAMSP 62510 Arques ; SESSAD de 62219 Longuenesse

<sup>2</sup> Cabinet de Gynécologie obstétrique 59490 Somain  
brigitte.simonot@laposte.net

## RESUME

**Les auteurs font une revue bibliographique des études scientifiques concernant le mode d'action et les effets des perturbateurs endocriniens. Ils analysent la démarche qui, partant d'observations dans la faune sauvage, a permis d'aboutir au concept de perturbateurs endocriniens. Les différentes molécules incriminées sont analysées. Les conséquences cliniques chez l'Homme sont décrites en insistant sur la période d'exposition, dite « fenêtre d'exposition », où la vulnérabilité du fœtus et de l'enfant est particulièrement importante. Les pathologies diffèrent selon la période d'exposition aux toxiques mais aussi au cours de la vie du sujet, selon son patrimoine génétique, sous l'action vraisemblable d'autres cofacteurs : l'aspect développemental des pathologies est abordé. Les auteurs concluent à l'importance de mesures de protection durant la grossesse et la petite enfance.**

## INTRODUCTION

Depuis le début des années 1990 s'expriment les préoccupations concernant les conséquences sur le long terme de l'exposition de l'homme et de la faune sauvage à des substances présentes dans l'environnement pouvant interagir avec le système endocrinien. Ces substances, à l'origine de perturbations biologiques, sont communément désignées sous le terme de « perturbateurs endocriniens ».

## I- HISTORIQUE : VERS UNE PRISE DE CONSCIENCE

C'est à partir d'observations réalisées dans le monde animal qu'a été évoqué pour la première fois le lien entre certains faits cliniques et la présence de polluants industriels dans l'environnement (Carson, 1962 ; Colborn, 1997). La contamination de la chaîne alimentaire a provoqué des effets délétères chez

nombre d'espèces animales.

Pour illustrer notre propos, nous citerons quelques exemples de ces observations :

- disparition des loutres en Angleterre (fin des années 50) : un lien avait été établi avec un insecticide : le Dieldrine, mais pas avec des perturbations endocriniennes en 1950. Il fut établi rétrospectivement dans les années 1980 en faisant des recoupements avec d'autres observations.
- baisse de la fertilité des visons du lac Michigan (milieu des années 60) rapportée à la contamination des poissons par les polychlorobiphényles (PCB), isolants des équipements électriques.
- malformations chez les bébés alligators du lac Apopka (années 80), démasculinisation, stérilité reliées à un accident survenu dans une usine chimique produisant du Dicofol (Guillette, 1994).
- mêmes constatations chez les panthères de Floride corrélées à l'utilisation exagérée de DDE et PCB (Facemire, 1995).
- intersexualité chez les poissons exposés aux effluents usés de l'industrie du papier et de l'industrie chimique (Matthiessen et Sumpter, 1998).
- altération de la reproduction des phoques exposés au PCB en Europe de l'Ouest (Reijnders, 1986).
- déclin des populations observé chez les oiseaux marins, les poissons de mer, les ours polaires, qui présentaient des troubles de la reproduction et une diminution de la taille des organes génitaux (Vos, 2000).

Les effets constatés dans la faune sauvage sont des malformations des organes génitaux, des anomalies du comportement sexuel, ainsi qu'une baisse de la fertilité pouvant conduire à la disparition de populations entières. Ces effets seront confirmés expérimentalement par de nombreuses études, par exemple, chez les souris et les rats exposés en période prénatale et néo-natale au Bisphénol A, on constate des malformations du pénis et de l'urètre, une augmentation de la taille de la prostate, une diminution de la production du sperme, une puberté précoce chez la femelle, une hyperactivité avec agressivité, des anomalies des noyaux gris centraux et une diminution de la dopamine (Vom Saal et al., 1998; Howdeshell et al., 1999; Richter et al., 2007; Wetherill et al., 2007).

Bien que les effets sur la santé humaine de l'exposition à de faibles doses de perturbateurs endocriniens soient sujet à controverse, un certain nombre d'affections sont aujourd'hui suspectées d'être la conséquence de l'exposition à ces substances : altération des fonctions de reproduction et cancers hormono-dépendants notamment. De nombreuses études épidémiologiques ont montré une augmentation des malformations génitales chez les garçons (cryptorchidie, hypospadias), des cancers testiculaires et une diminution de la fertilité masculine (Carlsen et al., 1992; Sharpe et Skakkebaek, 1993; Baskin et al., 2001; Sultan et al., 2001; Sultan et al., 2001; Paris et al., 2002; Sultan et al., 2002).

Les chercheurs danois constatent en 1992 que le nombre de spermatozoïdes moyen produit par les hommes en bonne santé a diminué de 50 % entre 1940 et 1990 soit en 2 générations; cette notion est confirmée par des études en France, en Belgique et en Ecosse. Au Danemark, l'incidence du cancer du testicule qui touche les hommes jeunes a triplé et on observe une tendance similaire dans les autres pays industrialisés.

De nombreuses observations ont permis de suspecter un lien entre produits polluants et pathologies induites, notamment celles-ci :

- au Costa Rica, troubles sévères de la fertilité constatés chez les ouvriers agricoles des bananeraies exposés au chlordécone.
- aux USA, taux sanguin plus élevé de pesticides relevé chez les habitants du Missouri (Etat agricole) par rapport à celui déterminé pour la population urbaine du Minnesota et corrélé à des perturbations du spermogramme.
- taux plus élevé de certains polluants organiques persistants dans le sang des mères dont les garçons sont atteints d'un cancer du testicule par rapport à la population témoin.

La polémique liée au Distilbène est également riche d'enseignements. Cet œstrogène de synthèse découvert par Charles Dodds en 1938 fut prescrit dans le cadre de la prévention des avortements spontanés. En 1970, une publication faisait état de 7 cas d'adénocarcinome du vagin chez les jeunes femmes exposées *in utero* au Distilbène. Par la suite, ont été décrits chez les adultes des 2 sexes soumis au Distilbène *in utero* des anomalies des organes génitaux, une hypofertilité et un risque majoré de cancers génitaux. Dans les années 1970, les scientifiques ont découvert que d'autres substances chimiques comme le DDT agissaient aussi comme des hormones et les ont regroupées sous le terme de perturbateurs endocriniens.

## II- LA DECLARATION DE WINGSPREAD

Le premier avertissement international des hommes de science sur la gravité de la situation est venu des Etats-Unis, au travers de la déclaration de Wingspread de 1991. Dans cette déclaration, 22 spécialistes de toutes disciplines indiquaient notamment que :

- en raison de leur persistance dans l'environnement et de leur accumulation dans les chaînes alimentaires, de nombreux composés libérés dans la nature par les activités humaines sont capables de dérégler les systèmes endocriniens des animaux.
- les humains sont également affectés par ces composés.
- les effets varient selon les espèces et les composés.
- la période d'exposition est cruciale, la période embryonnaire étant particulièrement vulnérable
- les effets se manifestent surtout sur la génération suivante.
- les études en laboratoire confirment les perturbations observées dans la nature et permettent de comprendre les mécanismes biologiques mis en jeu.

Faisant suite à la déclaration de Wingspread, d'autres déclarations internationales ont été faites depuis, dont celle de Prague en 2005, qui confirment pleinement ces constatations.

## III- DEFINITION – MODE D'ACTION

Selon la définition de l'OMS, « les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement des systèmes endocriniens et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants ».

Le système endocrinien est un système complexe composé de nombreux organes : pancréas, surrénales, testicules, ovaires, thyroïde, para-thyroïdes... qui sécrètent des hormones diffusées dans l'organisme par le sang. Il coordonne les organes et les tissus afin d'assurer le fonctionnement correct de l'organisme ; il gouverne aussi la reproduction et le comportement sexuel.

Les perturbateurs endocriniens agissent :

- soit indirectement en modifiant la production, le stockage, le transport, la diffusion et l'élimination des hormones naturelles.
- soit directement par interaction avec les récepteurs cellulaires, agissant comme un œstrogène par activation illégitime des récepteurs d'oestradiol ou comme un anti-androgène par réduction de l'activité transcriptionnelle des récepteurs aux androgènes.



## IV- CARACTERISTIQUES

Ces substances sont retrouvées de façon ubiquitaire dans l'eau, l'air, les sols et l'alimentation. L'exposition peut se faire via différents modes : ingestion, inhalation, absorption, transfert trans-placentaire.

Elles sont lipophiles pour la plupart d'entre elles, c'est-à-dire qu'elles se fixent sur le tissu adipeux ; ainsi on les dose dans le sang, le tissu adipeux, le lait maternel, le liquide amniotique, le sang du cordon, les urines. 80 à 90 % des substances toxiques passent dans le lait maternel réalisant chez le nouveau-né une absorption 10 fois plus élevée que chez l'adulte. La plupart de ces substances sont des polluants organiques persistants : elles s'accumulent dans les écosystèmes, leur biodégradation est très lente et leur effet rémanent, ce qui est responsable d'une contamination faible mais permanente. Par ailleurs, les concentrations augmentent à chaque étape de la chaîne alimentaire, réalisant un effet d'amplification.

La relation entre la dose de ces substances et l'effet produit n'est pas linéaire, l'effet pouvant être plus fort à faible dose qu'à forte dose. D'autre part c'est la période d'exposition qui est importante avec une sensibilité toute particulière lors de la période de gestation et l'enfance. Ce stade de développement où l'être humain est particulièrement vulnérable est défini comme « fenêtre d'exposition ». La durée d'exposition est également à prendre en compte. En outre, ces différentes substances exercent entre elles des effets synergiques et cumulatifs constituant un effet cocktail.

Tous ces éléments conduisent à un nouveau paradigme (Colborn et al., 1997) remplaçant désormais l'ancien paradigme de Paracelse (1493-1541) basé sur le postulat selon lequel : « C'est la dose qui fait le poison ».

Enfin, les perturbateurs endocriniens constituent une bombe à retardement, les effets pouvant ne se manifester qu'à l'âge adulte et se transmettre d'une génération à l'autre (effet transgénérationnel). Cet effet transgénérationnel suggère l'hypothèse d'une programmation épigénétique : les perturbateurs endocriniens interfèreraient avec le processus normal de méthylation de l'ADN et conduiraient à des anomalies de l'expression des gènes. Associées aux fonctions de reproduction, ces anomalies seraient ainsi transmises aux générations futures.

## V- PRINCIPALES SUBSTANCES IDENTIFIEES COMME PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET LEURS SOURCES POTENTIELLES

### 1- Les hormones naturelles et les hormones de synthèse

Les **phyto-oestrogènes** sont présents dans certaines plantes telles que le germe de luzerne, le soja, le pois chiche, ou encore le froment. L'organisme humain est capable de décomposer facilement et d'excréter rapidement ces substances. On peut toutefois se poser la question des risques associés à une très forte consommation d'aliments contenant ces substances.

Les **hormones de synthèse** telles que les contraceptifs oraux, les 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 comme les produits de synthèse se retrouvent dans les rejets humains, animaux, végétaux ou industriels.

### 2- Les substances anthropiques

Elles comprennent des produits chimiques conçus pour être utilisés dans l'industrie (produits d'entretien industriels par exemple), l'agriculture (pesticides) et des biens de consommation (additifs des plastiques par exemple). Elles incluent aussi les substances chimiques qui sont des sous-produits industriels comme les dioxines.

La liste présentée ci-dessous reprend les substances dont l'activité de perturbateur endocrinien est reconnue aujourd'hui (cette liste n'est pas exhaustive et ne cesse de s'allonger).

#### - Les PESTICIDES

Sous le terme de pesticides sont regroupés les insecticides tels que le DDT, le Lindane, le Dieldrine, l'Endosulfan, ou le Chlordécone, les herbicides tels que l'Alachlore et l'Atrazine, les fongicides tels que la Vinclozoline ainsi que les nématocides.

Il est important de noter que la France est le troisième consommateur au monde de pesticides et le premier pour ce qui est du ratio quantité/surface. En France, 90 % des eaux de surface et 60 % des nappes phréatiques contiennent des pesticides.

#### - Les PHTALATES

Ce sont des produits utilisés comme plastifiants dans la fabrication des matières plastiques. Ils peuvent être également contenus dans les cosmétiques.

#### - Le BISPHEENOL A

Il est contenu dans les plastiques alimentaires, notamment les tétines des biberons. Il est interdit en France depuis juin 2010.

#### - L' ALKYL PHENOL et le NONYLPHENOL

Ils sont contenus dans les tensioactifs des détergents.

#### - Les PARABENS

En raison de leurs propriétés antibactérienne et fongicide, ils sont généralement utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques. Depuis 2010, leur utilisation est très sérieusement controversée.

#### - Les DIOXINES

Elles regroupent les polychlorodibenzodioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofuranes (PCDF) qui sont des sous-produits non intentionnels de certaines transformations chimiques (combustion incomplète essentiellement) mises en œuvre principalement dans des procédés industriels (métallurgie, incinérateurs d'ordures ménagères...).

#### - Les POLYCHLOROBIPHENYLES (PCB)

Ces composés également dénommés pyralènes ont été utilisés comme lubrifiants dans les transformateurs électriques ou comme isolants dans des environnements à très haute tension.

#### - Les POLYBROMOBIPHENYLES

Ils entrent par exemple dans la composition des plastiques pour en limiter l'inflammabilité (retardateurs de flamme).

Les chiffres montrent que la production mondiale de substances chimiques est passée de 1 million de tonnes en 1930 à 400 millions de tonnes en 2004. Cent mille substances différentes ont été mises sur le marché dont trente mille produites en Europe à plus d'une tonne par an. Or, les données toxicologiques ne sont connues que pour 3 % d'entre elles et mille nouvelles molécules sont commercialisées chaque année.

En pratique, l'homme est contaminé par des centaines de substances chimiques susceptibles d'agir conjointement, d'avoir des effets s'exprimant à retardement et variant selon la période d'exposition. De ce fait la relation entre perturbateurs endocriniens et pathologies humaines reste difficile à prouver et ce d'autant plus que les maladies ont souvent des causes multi-factorielles faisant intervenir des facteurs génétiques et des facteurs comportementaux individuels liés au mode de vie (alimentation, stress, tabac, alcool, activité physique...).

Quoiqu'il en soit, la présomption vis à vis de cette contamination est suffisamment importante pour faire de ce problème un enjeu sanitaire pour le 21<sup>ème</sup> siècle comme le suggère le premier rapport de l'OMS publié en février 2010 : « Principles for evaluating health risk in children associated with exposure to chemicals ». Ce rapport conclut que : « le stade de développement auquel survient l'exposition pourrait être aussi important que l'intensité de celle-ci » et précise que « 30 % de la charge de morbidité mondiale pourrait être attribuée à des facteurs environnementaux » (propos rapportés par le Dr Bertrand Chevallier, 2010).

## VI- FENETRE D'EXPOSITION ET ASPECTS DEVELOPPEMENTAUX

André Cicoella, chercheur français en santé environnementale, s'est particulièrement impliqué dans les études de toxicité du Bisphénol A (BPA), œstrogène de synthèse utilisé dans différents plastiques. Alors que les différentes études se basent sur des expérimentations animales, André Cicoella a une approche méthodo-intégrative, partant de l'animal à l'homme. Lors d'un exposé à Toulouse en 2009, il reprenait les études de Diamanti Kandarakis et al. (2009) et Vandenberg et al. (2009). Pour ces auteurs, les pathologies observées chez l'enfant et l'adulte dépendent de la fenêtre d'exposition dans le temps, avec une vulnérabilité particulière pour le fœtus et le petit enfant. Ainsi, si le fœtus est exposé entre la 7<sup>ème</sup> et la 13<sup>ème</sup> semaine de grossesse, période d'organogénèse des organes génitaux, il pourra présenter des anomalies du développement des organes génitaux (cryptorchidie, hypospadias, hypofertilité). Les effets pourront survenir sur la durée entière de la vie du sujet (l'hypothèse d'une transmission transgénérationnelle est à étudier). L'augmentation du nombre de cancers des testicules et du sein pourrait provenir d'une exposition anténatale à certains toxiques. Les anomalies observées résultent de l'interaction entre les molécules impliquées et le patrimoine génétique du fœtus. Il y a modification du mode d'expression des gènes dans les organes cibles : on parle de programmation épigénétique. D'autres cofacteurs environnementaux sont certainement impliqués.

Lors du colloque sur les perturbateurs endocriniens, organisé à Paris par le Réseau Environnement Santé, le 14 septembre 2010, le Pr Fénelichel, chef de service d'endocrinologie au CHU de Nice et responsable de l'équipe 5 (Environnement Reproduction et Cancer Hormonodépendant) de l'unité INSERM U895, a expliqué qu'il s'agirait de modifications épigénétiques stables ne touchant pas la structure du génome, mais susceptibles de participer à la transformation maligne et/ou à la promotion tumorale, et que la transformation cancéreuse à l'âge adulte est favorisée par l'« empreinte génétique » induite par la modification épigénétique (Fénelichel, 2007).

Lors de ce même congrès, le Dr Benhamed, directeur de recherches à l'INSERM de Nice, a fait part de ses travaux sur les microARN, notamment testiculaires, qui ont une spécificité tissulaire quantifiable, et peuvent constituer des biomarqueurs d'exposition.

En s'appuyant sur les travaux de Carpenter et al. (2006), Landrigan et al. (2003), Soto et al. (2009), et Diamanti Kandarantis et al. (2009), et à partir des observations faites concernant la toxicité du BPA, André Cicoella décrit un modèle développemental des maladies chez l'enfant et chez l'adulte selon lequel le BPA entraîne des modifications irréversibles (effets sur le système reproducteur, système nerveux central, développement...) qui varient en fonction de la période de l'exposition. Chez l'adulte, l'exposition aux polluants aggrave et accélère le développement de pathologies sous-jacentes (cancers hormono-dépendants,

maladies cardiovasculaires...) en interagissant avec les gènes (voir tableau 1).

	Période foetale	Enfance	Age adulte
Système reproducteur	Malformations au niveau de l'appareil reproducteur		Baisse de fertilité Cancers hormonaux (seins, testicules, prostate)
Système nerveux central	Atteinte du système nerveux central	Effets neurotoxiques Problèmes d'apprentissage Troubles du comportement	
Développement	Retard de croissance intra utérin		
Système respiratoire		Allergies respiratoires	
Système cardio-vasculaire			Maladies cardio-vasculaires
Système immunitaire			Troubles de l'immunité
Système métabolique			Perturbations du métabolisme (diabète de type II, obésité)

Tableau 1 : Effets des perturbateurs endocriniens en fonction de la fenêtre d'exposition....)

## VII- ASPECTS CLINIQUES

Comme cela a été dit plus haut, il y a peu de travaux scientifiques menés sur la toxicité des perturbateurs endocriniens. La plupart des études de toxicité se font sur la base de modèles animaux. **Les travaux** prouvant la toxicité directe des perturbateurs endocriniens sur l'**Homme** concernent les personnes exposées dans leur exercice professionnel. En 2009, l'INSERM a publié l'étude de Garlandezec et al. (2009) concernant l'exposition **professionnelle** pendant la grossesse. Cette dernière portait sur 3421 femmes enceintes, dont 3005 avaient une activité professionnelle. Lors de leur entrée dans l'étude 30 % étaient régulièrement exposées, dans le cadre de leur travail, à un produit au minimum contenant des solvants. L'étude a montré une relation dose-dépendante entre la fréquence de l'exposition professionnelle au début de la grossesse et l'apparition de malformations majeures. Il s'agissait principalement de fentes orales, de malformations du rein et des voies urinaires, de malformations génitales chez le garçon (Garlandezec et al., 2009). **Les métiers « à risque » concernaient les secteurs de la santé** (infirmières, aide-soignantes, laborantines), **de l'entretien** (femmes de ménage) et de **la coiffure et de l'esthétique**.

### 1- Perturbateurs endocriniens et anomalies de développement de l'appareil reproducteur

Les pesticides sont plus particulièrement incriminés (action œstrogène like) mais les phtalates et les parabens sont également suspectés.

## a- Anomalies chez le garçon

### - Baisse de la fertilité masculine :

Un déclin de la spermatogénèse a été observé, évalué à 50 % en 50 ans, ce qui est alarmant pour l'espèce humaine si on considère le caractère exponentiel de cette baisse de fertilité (diminution de 2 % par an de la spermatogénèse), selon Carlsen et al. (1992).

### - Micropénis

### - La cryptorchidie :

La cryptorchidie est définie comme étant un arrêt de migration testiculaire. C'est une malformation dont l'**incidence augmente**, avec une hausse de 65 à 77 % au cours des dernières décennies au Royaume-Uni, selon Ansell et al. (1992). La cryptorchidie représente le **principal facteur de risque associé à l'apparition d'un**

**cancer du testicule**. Le risque relatif d'apparition d'un cancer du testicule est diversement apprécié, allant de 2,5 à 18 % (Garcia et al., 1999). La prévalence du cancer du testicule a triplé ces 50 dernières années (Jacobsen et al., 2000), alors qu'il s'agit d'un cancer relativement rare. Les facteurs environnementaux sont incriminés : en Suède, une étude rapporte **une multiplication par 6 du risque de séminome** chez les travailleurs du **monde agricole ou manipulant du PVC** (Jacobsen et al., 2000). La **période d'exposition aux toxiques semble également importante** : Bergstrom et al. (1996) mettent en évidence une dépendance marquée entre la date de naissance et le risque de cancer par rapport à l'année de diagnostic.

### - L'hypospadias :

L'hypospadias est une anomalie de position, dite ectopique, du méat urétral. Sa prévalence a doublé en 20 ans. La fréquence est passée aux USA de 20,2 à 39,7 pour 10 000 naissances entre 1979 et 1993. Les formes sévères, qui sont celles qui dépendent le plus des facteurs endocriniens, ont le plus augmenté (1,1 à 5,5 pour 10 000 naissances entre 1968 et 1993 aux USA) (Paulozzi et al., 1997).

Deux formes sont distinguées par Cartigny (2000) dans les hypospadias : **les formes antérieures** (balaniques et péniennes), souvent familiales et de cause rarement hormonale, et **les formes postérieures** (scrotales et périnéales), **sévères**, pour lesquelles **une étiologie endocrinienne** est mise en évidence dans 30 % des cas. L'hypospadias postérieur, dont la fréquence augmente significativement, doit être considéré comme **une ambiguïté sexuelle** (Cartigny-Maciejewski, 2000). (L'ambiguïté sexuelle est définie par l'association de trois symptômes : micropénis, cryptorchidie, hypospadias). La différenciation de l'urètre pénien, entre la 9<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse, dépend des sécrétions endocrines du testicule foetal, principalement les androgènes, et de l'action locale de ces hormones sur leurs tissus cibles. **Les interrupteurs hormonaux pourraient jouer un rôle féminisant et/ou démasculinisant**

chez le fœtus mâle (Cartigny-Maciejewski, 2000). Cartigny cite Skakkebaek, chercheur qui a créé un modèle tentant d'unifier les observations cliniques et les modèles animaux dans le cadre du syndrome de dysgénésie gonadique comprenant : une hypofertilité par altération du sperme, des malformations des organes génitaux externes (hypospadias, cryptorchidie) ainsi que le cancer du testicule. Les atteintes peuvent être isolées ou associées. La théorie de Skakkebaek considère que l'ensemble de ces manifestations est en rapport avec une **anomalie intra-utérine du développement et de maturation des cellules gonadiques primitives, faisant suite soit à des anomalies génétiques, soit à des anomalies environnementales** (Raypert de Meyts et al., 2002).

## b- Anomalies chez la fille

Chez la fille, le lien entre polluant-puberté précoce- cancer du sein est évoqué.

Ainsi, dans le quotidien du médecin, le Dr Béatrice Vuaille rapportait en 2010 les résultats d'une étude épidémiologique américaine parue dans Environmental Health Perspectives (Wolff et al., 2007).

Chez 1559 fillettes ont été réalisées des mesures **objectivant des taux significativement élevés de phénols, phtalates et phyto-œstrogènes « de nature à perturber le développement pubertaire et d'autre part à entraîner un risque de complication plus tard dans la vie notamment de cancer du sein »**. L'étude signalait un **engagement dans la puberté plus précoce** (on parle d'engagement pubertaire pour un stade mammaire B2 qui correspond à la surévaluation de l'aréole mammaire). Pour ces fillettes, **25 % étaient engagées dans une puberté à 8 ans, 50 % à 9 ans**. Les valeurs de référence de la puberté étaient de **10 ans 5 mois en 1970**. En 1998, elles se situaient à 9 ans 7 mois.

Le Professeur Sultan, endocrinopédiatre au CHU de Montpellier, exprimait ses inquiétudes quant à l'exposition des fillettes à ces toxiques dans une **fenêtre de susceptibilité** : « Tous ceux qui s'intéressent au développement du cancer du sein sont préoccupés par cette période clef du développement de la glande mammaire. Une contamination importante par des polluants à effet œstrogénique (xéno-œstrogène), qui sont probablement plus persistants et plus agressifs, alors que les cellules sont en phase de multiplication, peut constituer un facteur favorable du cancer du sein ». Il estime que « cet article donne des arguments très forts pour proposer **une réduction, sinon une interdiction des polluants en général, et des pesticides en particulier**, dont l'impact sur l'équilibre endocrinien reste a priori préoccupant ».

En 2007, Cohn et al. ont montré que les jeunes filles **exposées au DDT avant 14 ans**, ont un risque ultérieur de **cancer du sein multiplié par six**, alors que ce risque n'est pas augmenté si l'exposition a lieu après 14 ans.

## c- Atteintes transgénérationnelles

Le Distilbène (diéthylstilbestrol) mis sur le marché comme anti-abortif en 1948, retiré en 1971 aux USA (en 1977 en France), a entraîné l'augmentation de l'incidence de l'hypospadias et de la cryptorchidie ainsi qu'une baisse de la fertilité chez les descendants masculins. Chez les descendants féminins, il a engendré des anomalies du développement de l'appareil reproducteur, des cancers de l'appareil reproducteur (notamment **cancer du vagin**), ainsi que la stérilité.

De plus, une atteinte de la reproduction en deuxième génération a également été observée, ceci étant en faveur d'une **atteinte transgénérationnelle** (Cravedi et al., 2007).

Cette atteinte transgénérationnelle est également retrouvée avec la Vinclozoline (fungicide utilisé en horticulture) injectée à des souris femelles enceintes : les souriceaux mâles présentent une intersexualité, des malformations pénienues, une hypofertilité. Ces anomalies sont retrouvées jusqu'à la troisième génération de la descendance. Les perturbateurs endocriniens interfèrent avec le processus normal de méthylation de l'ADN et conduisent à des anomalies de l'expression des gènes associés aux fonctions de reproduction, qui seront transmises aux générations futures.

Il s'agit ici d'expérimentation animale, et nous ne mesurons vraisemblablement pas actuellement l'héritage transmis à nos enfants. Toutefois, il est vraisemblable que les **perturbateurs endocriniens entraînent des pathologies sur plusieurs générations**.

## 2- Perturbateurs endocriniens et troubles du neurodéveloppement

Les fonctions d'apprentissage et d'attention ont été les plus étudiées. L'équipe de Larissa Takser, endocrinopédiatre, travaille à l'Université de Sherbrooke particulièrement sur les PBDE (polybromodiphényléthers). Les PBDE et PCB (polychlorobiphényles) ont une **structure identique aux hormones thyroïdiennes**. Le fœtus ne produisant pas de thyroxine avant la 14<sup>ème</sup> semaine de gestation, c'est l'hormone thyroïdienne maternelle qui fournit la **thyroxine** au cerveau fœtal. Le risque de handicap mental est de 1 sur 30 s'il existe un manque de thyroxine durant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Les fonctions cognitives concernées par la thyroxine sont **l'attention, la mémoire et l'intégration visuelle**. L'équipe de Takser a publié une étude animale sur l'atteinte du métabolisme thyroïdien et l'exposition prénatale à de petites doses de BDE 47 (2,2',4,4'-tétrabromodiphényléther) : Abdelouahab et al. (2009) établissent **un lien avec les facteurs de croissance et d'hyperactivité**.

En 2009, Braun et al. (2009) ont réalisé une étude chez 249 enfants âgés de 2 ans et établissent un lien entre **troubles du comportement et présence de BPA dans les urines maternelles à la 16<sup>ème</sup> semaine de gestation**. Le BPA agit sur la neurotransmission et la migration neuronale,

avec des conséquences sur l'agressivité, l'activité motrice, la mémoire, et l'attention.

Chez l'adulte, une équipe de chercheurs de l'unité INSERM neuroépidémiologie montre que l'exposition aux pesticides double le risque de survenue de Parkinson chez les agriculteurs (Elbaz et al., 2009). Ce risque augmente avec les années d'exposition et chez les hommes. Il est lié surtout à l'usage des insecticides, notamment les organochlorés. Les auteurs posent la question d'une contamination résiduelle pour la population générale.

### 3- Perturbateurs endocriniens et immunité

Une étude réalisée par l'INRA de Toulouse, (Braniste et al., 2009), s'est intéressée à l'impact du BPA sur l'intestin du rat femelle, y compris à des doses « considérées jusqu'ici comme sans effet sur les fonctions biologiques chez l'animal ». L'intestin répond à des concentrations 1000 fois moins importantes que celles définies pour d'autres tissus.

Les rates, exposées *in utero* puis à la naissance, voient augmenter le risque de développer une **maladie inflammatoire intestinale sévère** à l'âge adulte. Les chercheurs font l'hypothèse qu'en réduisant la perméabilité de l'intestin, le BPA freine les échanges avec le système immunitaire et la maturation de celui-ci.

Lors du colloque du 14 septembre 2010, il a été précisé que le **BPA, aux doses inférieures aux seuils acceptables pour l'homme, peut se substituer aux oestrogènes naturels dès le stade fœtal et perturber l'équilibre hormonal nécessaire au développement, puis au maintien d'une fonction de barrière intestinale efficace pour le reste de la vie.**

### 4- Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques

Le **diabète de type I** est en augmentation en France comme à l'échelle européenne depuis 20 ans avec une augmentation moyenne de 3,9 % par an (5,4 % dans le groupe 0 à 4 ans). L'hypothèse environnementale est retenue ; actuellement l'hypothèse hygiéniste est mise en avant (étude TEDDY).

Le **syndrome métabolique** (obésité, diabète de type II, maladies cardiovasculaires, AVC), en recrudescence importante, ne sera pas repris dans cet exposé. Les troubles sont d'origine multifactorielle, les perturbateurs endocriniens faisant partie de ces facteurs.

## CONCLUSION

Les perturbateurs endocriniens interviennent dans les champs de l'endocrinologie, la génétique, l'immunologie. Les recherches actuelles tendent à montrer que leur action est ubiquitaire (notamment au niveau du système nerveux central : apprentissage, comportement, système hypothalamo-hypophysaire). De plus, ils induisent une transmission transgénérationnelle, et les pathologies de l'adulte trouvent leur origine dans la période fœtale.

Les perturbateurs endocriniens n'entraînent pas de modification structurelle du génome : leurs effets sont donc réversibles. Il est donc important, d'une part de faire de l'environnement un enjeu de santé publique avec nécessité de mettre en place des études identifiant les marqueurs biologiques d'exposition et développant le biomonitoring, d'autre part de légiférer sur l'utilisation des perturbateurs endocriniens notamment sur l'utilisation des pesticides, en mettant en avant le principe de précaution. Ainsi, le 23 juin 2010, l'Assemblée Nationale a adopté la décision du Sénat du 25 mars 2010 suspendant la fabrication, l'importation et la commercialisation des biberons au Bisphénol A. Cette décision est insuffisante selon le Réseau Environnement Santé. Elle semble cependant montrer une sensibilisation des politiques à la toxicité des perturbateurs endocriniens notamment durant la période de vulnérabilité chez le fœtus et l'enfant.

En parallèle, il s'avère indispensable d'informer le grand public (AFSSET, 2008) afin qu'il modifie ses comportements avec notamment un renforcement de la protection des femmes enceintes (alimentation, cosmétiques...).

## BIBLIOGRAPHIE

Abdelouahab N., Suvorov A., Pasquier J.C., Langlois M.F., Praud J.P. et Takser L. (2009). Thyroid Disruption by Low-Dose BDE 47 in Prenatally exposed Lambs, *Neonatology*, 96(2), p.120-124.

Ansell PE, Bennet V, Bull D, Jackson MB, Pike LA, Pike MC, Chilvers CED, Dudley NE, Gough MH, Griffiths DM, Redman C, Wilkinson AR, Macfarlane A, Coupland CAC. (1992). Cryptorchidism a perspective study of 7500 consecutive male births: 1984-88, *Arch. Dis Child*, 67, p.892-899.

Baskin L.S., Himes K., et Colborn T. (2001). Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect.*, 109(11), p.1175-1183.

Bergstrom R., Adami H.O., Möhner M., Zatonski W., Storm H., Ekobom A., Tretli S., Teppo L., Akre O. et Hakulinen T. (1996). Increase in Testicular Cancer Incidence in Six European Countries: a Birth Cohort Phenomenon. *J Natl Cancer Inst*, 88(11), p.727-733.

Braniste V., Jouault A., Gaultier E., Polizzi A., Buisson-Brenac C., Leveque M., Martin P.G., Theodorou V., Fioramonti J., et Houdeau E. (2009). Impact of oral Bisphenol A et reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats, *PNAS Early Edition*, p1-6.

Braun J.M., Yolton K., Dietrich K.N., Hornung R., Ye X., Calafat A.M., et Lanphear B.P. (2009). Bisphenol A, exposure and Early childhood Behavior, *EHP*, 117 (12), p.1945-1952.

Carlsen E., Giwerman A., Keiding S., et Skakkebaek N.E. (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years, *Br Med J*, 305, p.609-613.

Carpenter D.O. (2006). Polychlorinated biphenyls (PCBs): Routes of exposure and effects on human health, *Reviews of Environ Health*, 21(1), p.1-23.

Carson R. (1962). *Silent Spring*. Houghton Mifflin, Boston. (réimpr. Mariner Books, 2002) (ISBN 0-618-24906-0). Traduction française éditions wildproject. 2009.

Cartigny-Maciejewski. (2000). Facteurs étiologiques de l'hypospadias. *La lettre du GEUP*, 14, p 3-4.

Chevallier B. (2010). L'enfant dans son environnement : un aspect pour son avenir, une préoccupation quotidienne pour le pédiatre, *Pédiatrie pratique*, n°215, 02/10, éditorial.

Cohn B.A., Wolff M.S., Cirillo P.M. et Sholtz R.I. (2007). DDT and Breast Cancer in Young Women: New Data on the Significance of Age at Exposure, *Environmental Health Perspectives*, 115, N° 10, p.: 1406-1414.

Colborn T., Dumanoski D., et Peterson Meyers J. (1997). L'Homme en voie de disparition, édition Terre Vivante.

Cravedi J. P., Zalko D., Savouret J. F., Menuet A., Jégou B. (2007). The concept of endocrine disruption and human health, *Med. Sci. (Paris)*, 23, p.198-204.

Diamanti Kandarakis E, Bourguignon J.P., Giudice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M., Zoeller T., et Gore A.C. (2009). Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement, *Endocrine Reviews*, 30(4), p.293-342.

Elbaz A., Clavel J., Rathouz P.J., Moisan F., Galanaud J.P., Delemotte B., Alperovitch A. et Tzourio C. (2009). Professional exposure to pesticides and Parkinson disease, *Annales of Neurology*, 66 (4), p.494-504.

Facemire C.F., Gross T.S., Guillette L.J. Jr. (1995). Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environ Health Perspect*, 103(suppl 4), p.79-86.

Fénichel P. (2007). Environnement, exposition fœtale et reproduction, *Médecine Thérapeutique / Médecine de la Reproduction*, 9(2), p.98-104.

Garcia A.M., Flechter T., Benavides F.G. et Orts E. (1999). Parental agricultural works and selected congenital malformations, *Am J Epidemiol*. 149 (1), p.64-74.

Garlantézec R., Monfort C., Rouget F. et Cordier S. (2009). Maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations : a prospective study in the general population. *Occup Environ Med.*, 66 (7), p. 456-463.

Guillette L.J. Jr, Gross T.S., Masson G.R., Matter J. M., Percival H.F., et Woodward A.R. (1994). Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida, *Environ Health Perspect.*, 102(8), p.680-688.

Howdeshell K.L., Hotchkiss A.K., Thayer K.A., Vandenberg J.G. et vom Saal F.S. (1999). Exposure to bisphenol A advances puberty, *Nature*, 401, p.763-764.

Jacobsen R., Bostofte E., Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkeback NE, Moller H. (2000). Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study, *BMJ*, 321, p.789-792.

Landrigan P., Garg A. et Droller D.B.J. (2003). Assessing the Effects of Endocrine Disruptors in the National Children's Study, *Environ Health Perspect*, 111 (13), p.1678-1682.

Matthiessen P. et Sumpter JP. (1998). Effects of estrogenic substances in the aquatic environment. In: Braunbeck T, Hinton DE, Streit B (eds) *Fish ecotoxicology*. Birkhäuser Verlag, Basel, p 321-335.

Paris F, Servant N, Terouanne B, Sultan C. (2002). Evaluation of androgenic bioactivity in human serum by recombinant cell line: preliminary results, *Mol Cell Endocrinol.*, 198(1-2), p.123-129.

Paulozzi L.J., Erickson J.D. et Jackson R.J.(1997). Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics*,100, p.831-834.

Raypert de Meyts E., Hoei-Hansen C.E., Ottesen A.M., Frydelund-Larsen L., Holm M. et Skakkebaek NE.(2002). Le cancer des cellules germinales du testicule, élément constitutif du syndrome de dysgénése testiculaire : rôle des facteurs environnementaux et de la susceptibilité génétique, *Andrologie*, 12, p.262-268.

Reijnders P.J. (1986). Reproductive failure in common seals feeding on fish from polluted coastal waters, *Nature*, Dec 4-10, 324(6096), p.418.

Richter C.A., Birnbaum L.S., Farabolini F., Newbold R.R., Rubin B.S., Talsness C.E., Vandenberg J.G., Walsler-Kuntz D.R. et vom Saal F.S. (2007). In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies, *Reproductive Toxicology*, Volume 24, Issue 2, p.199-224.

Sharpe R.M., Skakkebaek N.E. (1993). Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*, 341(8857), p.1392-1395.

Soto A.M., Rubin B.S. et Sonnenschein C. (2009). Interpreting endocrine disruption from an integrative biology perspective, *Mol Cell Endocrinol*, 304, Issues 1-2, p. 3-7.

Sultan C., Balaguer P., Terouanne B., Georget V., Paris F., Jeandel C., Lumbroso S. et Nicolas J. C.(2001). Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation, *Mol Cell Endocrinol*,178(1-2), p.99-105.

Sultan C., Gobinet J., Terouanne B., Paris F., Belon C., Jalaguiet S., Georget V., Poujol N., Auzou G. et Lumbroso S. (2002). Le récepteur des androgènes: pathologie moléculaire, *J Soc Biol*, 196(3), p.223-240.

Sultan C., Paris F., Terouanne B., Balaguer P., Georget V., Poujol N., Jeandel C., Lumbroso S. et Nicolas J.C.(2001). Disorders linked to insufficient androgen action in male children, *Hum Reprod Update*, 7(3), p.314-322.

Vandenberg L.N., Maffini M.V., Sonnenschein C., Rubin B.S. et Soto A.M. (2009). Bisphenol-A and the Great Divide: A Review of Controversies in the Field of Endocrine Disruption, *Endocrine Reviews*, 30 (1), p 75-95.

vom Saal, F.S., Cooke P.S., Buchanan D.L., Palanza P., Thayer K.A., Nagel S.C., Parmigiani S., et Welshons W.V.(1998). A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior, *Toxicol. Ind. Health*, 14, p.239-260.

Vos J.G., Dybing E., Greim H.A., Ladefoged O., Lambré C., Tarazona J.V., Brandt I., et Vethaak A.D. (2000). Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation. *Crit Rev Toxicol*, 30(1), p.71-133.

Vuaille B. (2010). Polluants chimiques de l'environnement : Alarmantes pubertés précoces, *Le Quotidien du Médecin*, 09/04/10.

Wetherill Y.B., Akingbemi B.T., Kanno J., McLachlan J.A., Nadal A., Sonnenschein C., Watson C.S., Zoeller R.T. et Belcher S.M. (2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action *Reproductive Toxicology*, Volume 24, Issue 2, p.178-198.

Wolff M.S., Teitelbaum S., Windham G., Pinney S., Britton J., Chelimo C., Godbold J., Biro F., Kushi L., Pfeiffer C. et Calafat A. (2007). Pilot study of urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols in girls, *Env Hlth Perspective*, 115(1), p.116-121.

## WEBOGRAPHIE

AFSSET (2006). Perturbateurs du système endocrinien.

[http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/771953541745249614035691288700/11\\_perturbateurs\\_systeme\\_endocrinien.pdf](http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/771953541745249614035691288700/11_perturbateurs_systeme_endocrinien.pdf)

Institut National du Cancer (2009). Fiche repère « Risques de cancers et perturbateurs endocriniens ».

<http://www.e-cancer.fr/prevention/environnement-et-cancers/perturbateurs-endocriniens/>

Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable, des Transports et du Logement (2010). Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens.

[http://www.developpement-durable.gouv.fr/spip.php?page=article&id\\_article=3134](http://www.developpement-durable.gouv.fr/spip.php?page=article&id_article=3134)

## Circulaire d'information

### Table des matières

- **L'OCDE publie la deuxième édition de l'*International Directory of Emergency Response Centers of Chemical Accidents* (annuaire international des centres d'urgence)**
- **Base de données en ligne sur les substances chimiques produites en grandes quantités**
- **Le PISC publie le *Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors* (évaluation mondiale des connaissances scientifiques sur les perturbateurs endocriniens chimiques)**
- **Gestion des risques et évaluation des risques relatifs aux préparations pesticides**
- **Atelier de coopération interministérielle – UNITAR**

### **L'OCDE publie la deuxième édition de l'*International Directory of Emergency Response Centers of Chemical Accidents* (annuaire international des centres d'urgence)**

L'OCDE a annoncé<sup>1</sup> que la deuxième édition de l'*International Directory of Emergency Response Centers of Chemical Accidents* (annuaire international des centres d'urgence) a été publiée en mars 2002. Une version Web conviviale figure à l'adresse <http://www.oecd.org/ehs/> [Section : Accidents chimiques]. L'objectif de cet annuaire international est d'aider les planificateurs des mesures d'urgence et les secouristes à se préparer et à faire face aux accidents chimiques. Il doit faciliter l'accès à l'information et à l'assistance fournies par les centres de secours d'urgence situés dans le monde entier.

Ces centres peuvent fournir des informations et des conseils sur la manière de se préparer en vue d'un accident chimique, de mettre en place des programmes ou des centres d'urgence, et de fournir une assistance lorsqu'un accident chimique survient.

Les pays qui mettent en place ou améliorent des centres de secours d'urgence le trouveront particulièrement utile.

La publication anticipée (début 2003) d'une version révisée des *OECD Guiding Principles for Chemical Accident Prevention, Preparedness and Response – 2<sup>nd</sup> Edition* (deuxième édition des principes directeurs de l'OCDE pour la prévention des accidents chimiques, la préparation aux situations d'urgence et l'intervention) présente également un intérêt.

### **Base de données en ligne sur les substances chimiques produites en grandes quantités**

Dans le contexte de son enquête sur les substances chimiques produites en grandes quantités, l'OCDE a récemment publié en ligne la base de données sur ces substances.

Cette base a été mise au point en tant que système de repérage de toutes les substances chimiques produites en grandes quantités dans les enquêtes du Programme de l'OCDE sur les substances

---

<sup>1</sup> Référence tirée de *OECD Environment, Health & Safety News*, N° 13, juillet 2002.



chimiques produites en grandes quantités et remplace l'ancien tableau sur les ensembles de données de dépistage. Il est également possible d'obtenir des informations sur le résultat des évaluations sur des produits chimiques particuliers, une fois que celles-ci ont été acceptées par le Programme de l'OCDE sur les substances chimiques produites en grandes quantités. La base de données comprend les annotations qui ont été fournies par les Etats Membres sur chaque produit chimique au Secrétariat. La procédure d'investigation d'un produit chimique pendant et après son évaluation est actualisée régulièrement. La base de données comprend un système de recherche général qui permet d'effectuer les recherches de diverses façons, en indiquant par exemple le nom du produit chimique, le numéro de CAS, le pays de parrainage ou le stade de l'investigation. L'utilisateur peut également trouver de nouvelles informations au moyen de liens différents, par exemple substances chimiques/PNUE, Bureau européen des substances chimiques, ICCA ou EXICHEM.

La base de données se trouve à l'adresse Internet suivante : <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>.

*Article de Shinichi Takae, OCDE*

### **Le PISC publie le *Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors* (évaluation mondiale des connaissances scientifiques sur les perturbateurs endocriniens chimiques)**

Le « Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors » (évaluation mondiale des connaissances scientifiques sur les perturbateurs endocriniens chimiques) a été publié en août 2002 (voir [http://www.who.int/pcs/pcs\\_new.html](http://www.who.int/pcs/pcs_new.html)) et donne un aperçu général de la littérature scientifique mondiale soumise à examen collégial, pour démontrer les associations entre l'exposition environnementale et les manifestations indésirables dues aux perturbateurs endocriniens chimiques ou pour faire des hypothèses en la matière.

En 1997, le Programme international sur la Sécurité chimique (PISC) a été prié par le Forum intergouvernemental sur la sécurité chimique et les Responsables de l'Environnement du G8 dans la Déclaration sur la salubrité de l'environnement de l'enfant de 1997 de faire le point au niveau mondial sur l'état actuel des connaissances scientifiques relatives aux effets éventuels des perturbateurs endocriniens chimiques sur l'homme et les espèces sauvages. Plus de 60 scientifiques ont participé à l'élaboration de ce document.

Ce rapport est unique en ce sens qu'il donne une perspective mondiale au problème des perturbateurs endocriniens et qu'il fournit un cadre pour procéder à une analyse de la validité des données, et déterminer ainsi s'il existe une association de cause à effet entre une manifestation biologique indésirable et l'exposition aux perturbateurs endocriniens chimiques. Le rapport conclut qu'il existe suffisamment de preuves concernant les manifestations indésirables survenues à la suite d'une exposition à ces perturbateurs dans certaines espèces sauvages, même si les données indiquant que la santé de l'homme a été affectée ne sont guère probantes. De ce fait, les études sur les effets éventuels de ces produits chimiques, qui doivent demeurer au premier rang des priorités importantes au niveau mondial, exigent des stratégies de recherche coordonnées et renforcées au niveau international. Il faut notamment s'intéresser d'urgence aux études portant sur les populations vulnérables, et notamment les nouveau-nés et les enfants, car l'exposition durant ces périodes essentielles du développement peut avoir des effets irréversibles. Les futurs plans comprennent l'organisation d'ateliers scientifiques traitant des conséquences des perturbateurs endocriniens chimiques dans les pays en développement et pour les populations vulnérables.

*Article de T. Damstra, OMS*

## **Gestion des risques et évaluation des risques relatifs aux préparations pesticides**

Un atelier sur la gestion des risques et l'évaluation des risques relatifs aux préparations pesticides s'est tenu à Port of Spain (Trinité-et-Tobago) du 10 au 12 septembre 2002. Il a été organisé par l'OPS/OMS en collaboration avec le Ministère de la Santé et l'Environmental Protection Agency des États-Unis d'Amérique. Les participants comprenaient des inspecteurs de pesticides et d'usines.

L'objectif consistait à sensibiliser le public à l'évaluation des risques concernant les préparations pesticides et la gestion des pesticides. Il y a eu une discussion sur l'organisation des évaluations des risques dans les Caraïbes et des recommandations de faites pour renforcer l'enregistrement des préparations pesticides à la Trinité-et-Tobago.

*Article de D. Roopnarine, Ministère du travail, du développement des ressources humaines & des relations professionnelles, Trinité-et-Tobago*

### **Atelier de coopération interministérielle – UNITAR**

L'atelier thématique UNITAR/IOMC sur la coordination interministérielle en vue d'une gestion rationnelle des produits chimiques – le sixième d'une série d'ateliers thématiques sur les sujets prioritaires relatifs à la dotation nationale en moyens de gestion des produits chimiques – s'est tenu à Genève (Suisse) les 29 et 30 août 2002. Cette manifestation a réuni 21 représentants de plus de 11 pays en développement, des pays à économie de transition, des pays à la pointe de la gestion des produits chimiques et des organisations internationales.

Au cours de ces deux jours, les pays ont échangé leurs expériences, examiné d'importantes questions concernant la coordination interministérielle et mis au point des recommandations pratiques. L'atelier a conclu notamment que tous les pays doivent mettre en place un mécanisme de coordination interministérielle correspondant à leurs propres besoins et circonstances nationales. Il a été démontré qu'il existe une grande variété de modèles possibles et que les pays doivent systématiquement identifier et passer en revue les instruments qui facilitent la coordination interministérielle. L'atelier a permis notamment la mise en place éventuelle d'une procédure pour la création d'un mécanisme de coordination interministérielle, ainsi que l'élaboration de suggestions relatives au mandat de ce mécanisme. Il est possible d'obtenir des exemplaires du rapport en s'adressant à l'UNITAR ou en le téléchargeant depuis le site Web <[www.unitar.org/cwm](http://www.unitar.org/cwm)>.

*Article de J. Krueger, UNITAR*

**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

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

# 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 CPPP

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
<b>Reproduction</b>	<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.
<b>Croissance et développement</b>	<i>Hormone de croissance, hormones thyroïdiennes, insuline, glucocorticoïdes, androgènes, œstrogènes, progestérone.</i>	Large action sur la croissance
<b>Maintien de l'environnement interne</b>	<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.
<b>Disponibilité énergétique</b>	<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, métoxychlore... (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 il s'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 diethylstilbestrol, 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 diethylstilbestrol 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<sup>ème</sup> 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, april 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](http://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.