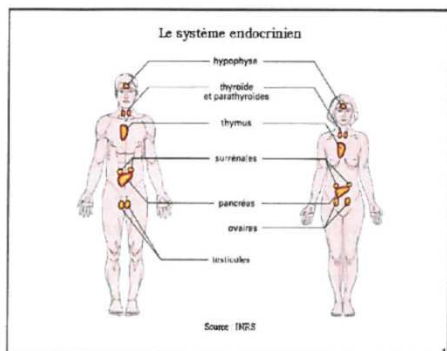


Perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution

de M. Gilbert Barbier, sénateur du Jura

Le système hormonal ou endocrinien est un ensemble de glandes secrétant des hormones qui sont autant de messagers chimiques transportés par le sang. Elles contrôlent les fonctions essentielles de l'organisme comme la croissance et le développement, la reproduction mais aussi la régulation du métabolisme.



Fonctions	Hormones	Réponses
REPRODUCTION	Androgènes, œstrogènes, progestérone, hypophysaires (LH, FSH, prolactine)	Production de gamètes, facteurs de croissance, lactation, gestation ; instauration des caractéristiques secondaires et du comportement sexuel
CROISSANCE ET DEVELOPPEMENT	Hormone de croissance, hormones thyroïdiennes, insuline, glucocorticoïdes, androgènes, œstrogènes, progestérone	Large action sur la croissance
MAINTIEN DE L'ENVIRONNEMENT INTERNE	Vasopressine, aldostérone, hormone parathyroïdienne et prostaglandine	Contrôle du volume et de la pression artérielle. Contrôle de la balance des électrolytes. Contrôle des os, des muscles et de la graisse
DISPONIBILITE ENERGETIQUE	Insuline, glucagon, hormones thyroïdiennes	Régulation du métabolisme

Depuis quelques dizaines d'années, on a découvert que des substances chimiques, naturelles ou artificielles, étrangères à l'organisme pouvaient perturber le fonctionnement du système hormonal

et induire des effets délétères aussi bien à court qu'à long terme sur un individu ou sa descendance. Ces substances sont regroupées sous le vocable général de perturbateurs endocriniens. La perturbation endocrinienne est un mécanisme d'action qui induit un déséquilibre de l'homéostasie. Les cibles comme les effets sont multiples.

I. UNE MULTIPLICATION DE MALADIES ENVIRONNEMENTALES

On constate, dans les pays occidentaux, une multiplication des maladies d'origine environnementale, c'est-à-dire liées au mode de vie, essentiellement certains cancers, des troubles de la fertilité et des malformations du tractus urogénital dans la descendance.

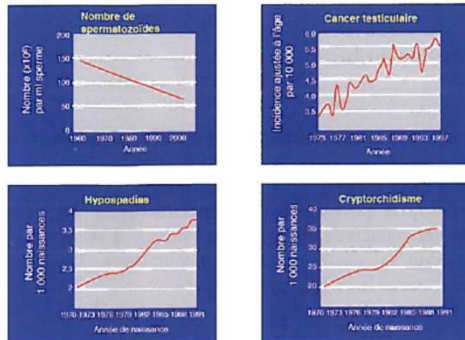
L'augmentation de l'incidence de certains cancers apparaît préoccupante. En France, le taux d'incidence de tous les cancers a augmenté de 35 et 43 % respectivement chez les hommes et les femmes depuis 1980 (source Inserm). Les perturbateurs endocriniens pourraient être impliqués dans la survenue des cancers hormono-dépendants. Chez l'homme, il s'agit, principalement, des cancers de la prostate qui ont été multipliés par quatre depuis 1975. Chez la femme, le cancer du sein a vu son incidence doubler depuis 1980.

Les maladies métaboliques, telles que l'obésité, sont également en croissance très rapide et pourraient toucher 25 à 30 % de la population dans nombre de pays.

Un autre sujet de préoccupation est la possible dégradation de la fertilité humaine. Depuis 1992 et les travaux publiés par les danois Niels-Erik Skakkebaek et Elisabeth Carlsen, un consensus s'est progressivement établi dans la communauté scientifique pour estimer depuis 1950 que le nombre de spermatozoïdes avait été divisé par près de deux. Plus encore, les chercheurs danois ont émis l'hypothèse d'un syndrome de dysgénésie testiculaire, liant baisse de la qualité du sperme, augmentation

des cryptorchidies et hypospadias, et augmentation du cancer du testicule. D'autres données, comme la diminution de l'âge de la puberté, tendent à faire penser que le système génital féminin serait également perturbé.

Perturbations des fonctions de reproduction masculine



cité par Gabriel Livera

Ces données restent débattues. Il est difficile d'obtenir des éléments fiables sur la qualité du sperme et sur la cryptorchidie qui est soumise à un biais de diagnostic. Pour l'hypospadias (i.e. deux malformations génitales correspondant respectivement à la non-descente d'un ou des testicule(s) et au fait que l'urètre ne débouche pas à l'extrémité du pénis), les résultats sont difficiles d'interprétation. En revanche, en France, comme dans d'autres pays, le cancer du testicule est en nette augmentation de 2,5 % par an depuis 1980 (source Invs).

II. LE RÔLE DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Ces évolutions inquiétantes conduisent à s'interroger sur le rôle que jouent les perturbateurs endocriniens, comme un faisceau de résultats scientifiques le laisse supposer.

En effet, l'impact de perturbateurs endocriniens sur la faune sauvage a été démontré à plusieurs reprises. Les graves conséquences du DDT et du DDE, deux pesticides organochlorés, des PCB, d'hormones artificielles, des peintures de bateau à base de TBT ou de médicaments ont été observées. Plusieurs de ces substances sont d'ores et déjà interdites ce qui a permis aux populations animales de se reconstituer et ainsi de confirmer le lien de cause à effet. Leur système reproducteur était souvent atteint en raison de sa féminisation (alligators, ours polaires, panthères, poissons), ou de sa mascu-

linisation (gastéropodes). Ces animaux sauvages ont été victimes de ces polluants soit parce qu'ils se sont concentrés dans leur organisme de prédateur, soit parce qu'ils sont en contact permanent avec la pollution (milieu aquatique).

L'impact de la pollution des milieux aquatiques à la sortie des stations d'épuration, dans certaines rivières ou estuaires, est réellement préoccupant, des pourcentages importants de poissons pouvant être victimes d'intersexualité. Les hormones artificielles et les perturbateurs à effet œstrogénique en sont la cause principale mais les eaux contiennent aussi d'autres substances comme des résidus médicamenteux. Les effets sur l'homme de cette pollution sont mal connus mais demeurent vraisemblablement limités compte tenu de la dilution des eaux et des traitements de potabilisation. Reste que les stations n'épurent pas assez ces produits et que certaines sources de pollution, comme les hôpitaux, sont insuffisamment traitées. Un récent rapport du Conseil général de l'environnement et du développement durable (CGEDD) soulignait d'ailleurs les déficiences du système, les médicaments étant les seules substances chimiques à ne pas être réellement soumises à une évaluation de leurs conséquences environnementales.

Par ailleurs, plusieurs découvertes en laboratoire ont mis en évidence les propriétés de perturbation endocrinienne de substances - comme le Bisphénol A - chez les rongeurs, qui peuvent faciliter l'initiation de cancers ou être reprotoxiques. Ces publications universitaires posent la question de leur éventuelle transposition chez l'homme. Celle-ci est imparfaite car de réelles différences existent dans le fonctionnement des organismes mais les rongeurs restent une référence indispensable en raison des similitudes et des facilités d'utilisation (élevage, nombre de génération, effectifs statistiquement significatifs). Ces similitudes sont d'ailleurs à la base de toutes les études d'homologation. Pour souhaitables qu'elles seraient, les études sur des mammifères de plus grande taille à croissance plus lente ou chez les primates sont souvent trop coûteuses et difficiles à organiser. Grâce aux travaux sur les rongeurs, notamment dans le domaine de la reproduction, une documentation conséquente est disponible et a fait l'objet d'une revue générale par l'Inserm à la demande du Gouvernement. Le Bisphénol A et les phtalates sont les plus étudiés. Les résultats les plus significatifs sont retrouvés avec le Bisphénol A à des doses potentiellement inférieures à la dose journalière acceptable (DJA), notamment s'il est ingéré par des femelles gestantes. Concernant les phtalates, les effets apparaîtraient à des niveaux d'exposition

Un élargissement des recherches est nécessaire en termes de substances et d'organes cibles.

Il souhaite également qu'une véritable priorité soit accordée à l'adoption de tests reconnus internationalement pour identifier les perturbateurs endocriniens et que soit donné un fondement plus solide aux mesures de réglementation pour la santé et l'environnement au niveau européen.

L'Union européenne déploie depuis 1999 une stratégie cohérente vis-à-vis des perturbateurs endocriniens à travers la réglementation des produits chimiques ou phytopharmaceutiques. Si elle n'est pas sans lacune, la réglementation européenne a permis d'interdire au grand public des produits avérés cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques pour l'homme et les animaux. Plus précisément, en matière de pesticides d'ici à 2013, dans l'attente des tests nécessaires, c'est l'interdiction qui prévaut sauf si l'exposition de l'homme est négligeable. Dans le but de définir plus précisément les perturbateurs endocriniens dans la législation communautaire, la Commission a demandé un rapport scientifique au Pr Kortenkamp qui devrait être disponible à l'automne 2011.

Au niveau français, le Gouvernement a saisi plusieurs instances, dont l'ANSES, qui devraient rendre leurs conclusions dans les mois et les années à venir. Un suivi politique et parlementaire de la question restera donc nécessaire pour prendre en considération les évolutions et les nouvelles connaissances.

Dans l'attente de ces nouvelles données, votre rapporteur propose que soit mise en place une démarche de prévention.

Cette politique doit tout d'abord viser à limiter l'usage des substances incriminées, à prendre en compte leur dimension de perturbateur endocrinien potentiel et à réduire leur rejet dans l'environnement. A cet égard, la bonne application des plans PCB et échophyto 2018 est importante. Votre rapporteur souhaite aussi que le problème posé par les résidus médicamenteux dans l'eau soit traité avec une plus grande attention en suivant les recommandations de l'Académie Nationale de Pharmacie et du CGEDD.

Réduire l'exposition périnatale, c'est-à-dire du jeune enfant et de sa mère, de la conception aux premières années de la vie, doit devenir un objectif. C'est, en effet, la période la plus sensible où les conséquences d'une exposition, même faible, risquent d'être importantes.

Pour cela, il préconise que les produits de consommation courante contenant des substances présentant un risque élevé de perturbation endocrinienne soient soumis à un étiquetage particulier pour informer les mères et les inciter à en utiliser d'autres. Il souhaite que cette information soit visible et explicite, par exemple en retenant ce type de pictogramme, déjà utilisé pour l'alcool.



Source : INPES

Enfin, troisième pilier, des mesures d'interdiction peuvent être nécessaires dans le cadre de la réglementation européenne en vigueur. Celles-ci doivent être envisagées en fonction des produits, des usages, des possibilités de substitution et d'une balance avantage-risque. Dans cette logique, votre rapporteur demande l'accélération du retrait des phtalates à chaîne courte dans les applications médicales à destination des femmes enceintes et jeunes enfants.

De même, il souhaite que soit adopté le principe selon lequel tous les produits qui leur sont spécifiquement destinés soient exempts de perturbateurs endocriniens.

Enfin, votre rapporteur souhaite que le Parlement français ne multiplie pas les lois d'interdiction partielle dans un cadre strictement national, mais invite le Gouvernement, via une résolution, à agir au niveau européen sur l'ensemble du marché communautaire.

Juillet 2011

plus élevés mais qui, de ce fait, attirent l'attention sur les **surexpositions d'origines médicales, notamment chez les nouveau-nés**. L'Inserm estime, en revanche, que les effets nocifs causés par les polybromés retardateurs de flamme, les composés perfluorés et les parabènes restent peu démontrés en matière de reproduction.

Deux substances utilisées dans le passé sont des exemples chez l'homme. Il s'agit du diethylstilbestrol (DES), commercialisé en France sous le nom de Distilbène, et de la **chlordécone dans les Antilles**. Ces deux produits sont aujourd'hui interdits. La chlordécone est la cause d'une pollution des sols et des eaux qui persistera dans le long terme avec ses conséquences en matière de santé publique, notamment sur le cancer de la prostate. Le **Distilbène** a, lui, été prescrit aux femmes enceintes, en France jusqu'en 1977, et a entraîné de nombreux cas de **graves malformations et de maladies rares chez leur descendance de 1^{ère} et désormais de 2^{ème} génération. 200 000 femmes et 160 000 enfants de 1^{ère} génération sont concernés**. Ayant un effet œstrogénique, le Distilbène apparaît comme pouvant servir de **référence par analogie aux autres perturbateurs endocriniens** agissant dans le même registre, notamment le Bisphénol A. Si cette similitude ne doit pas être exagérée, elle est considérée sérieusement.



C'est en 1991, lors de la conférence de Wing-spread, qu'un groupe d'une vingtaine de chercheurs, sous la houlette de Théo Colborn, a pris conscience que ces phénomènes pouvaient être mis en parallèle et regroupés sous le vocable de perturbateurs endocriniens. Toujours débattue en raison de son caractère multi facettes, cette notion fait aujourd'hui référence et mobilise les chercheurs au niveau international. En effet, elle met en cause les

fondements de la toxicologie moderne établis par Paracelse, selon lequel il existe un lien entre la dose et l'effet d'un poison. Cet acquis scientifique fonde d'ailleurs toute la réglementation des produits chimiques pour protéger travailleurs et grand public, en définissant une dose d'exposition sans effet tout au long de la vie ou dose journalière acceptable (DJA). Mais les perturbateurs endocriniens semblent ne pas pouvoir être appréhendés à travers ce seul prisme. Des **effets sont constatés à faible dose**, le perturbateur agissant comme une clef dans une serrure. La **réponse peut aussi être non linéaire** : forte à faible dose, faible à forte dose. Le **mélange de plusieurs substances** est susceptible d'aller au-delà d'une simple additivité en entraînant des effets de **synergie ou de potentialisation**. En outre, les organismes peuvent être nettement plus **sensibles à des périodes précises de leur vie**, notamment au cours de la vie intra-utérine. Ce n'est alors plus la dose qui fait le poison mais le moment. Enfin, des **effets transgénérationnels** ont été démontrés donnant corps à l'idée de **maladies induites par une exposition fœtale** mais se déclenchant plus tard chez l'enfant ou l'adulte.

III. LE TEMPS DE L'ACTION

L'ensemble de ces **données** mettant en évidence les dangers et les risques des perturbateurs endocriniens pour l'environnement et la santé humaine **sont suffisamment nombreuses et précises pour inciter à l'action**. Il convient de **développer une politique évolutive de protection de l'environnement et des populations** en fonction des résultats scientifiques.

Votre rapporteur propose de se fonder sur **trois piliers : savoir, prévenir, interdire**.

Accroître les connaissances disponibles est une priorité. Au niveau européen, comme au niveau français, **d'importants moyens sont d'ores et déjà consacrés** à cet objectif à travers le plan d'action du Ministère de la santé, le programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens, l'Agence nationale de la recherche et, plus récemment, à travers la cohorte ELFE et les investissements d'avenir. **Mais ce foisonnement n'est pas pour autant une stratégie**. C'est pourquoi, votre rapporteur **appelle de ces vœux une coordination** plus approfondie de l'effort de recherche en fonction d'une **stratégie définie en interministériel**. Il suggère également d'y **associer le monde industriel en raison des enjeux économiques des découvertes potentielles sur les matériaux, le fonctionnement du système hormonal, les maladies et les médicaments du futur**.